

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LEMONNIER Yves

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Septembre 1942, au Mans (Sarthe).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ENCÉPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE.

L'ophtalmoplégie en tant que signe prémonitoire ou forme à minima.

A propos d'une ophtalmoplégie isolée
chez une éthylique carencée,
guérie rapidement par la vitamine B1 intra-musculaire.

Président : Mr. G. BOUDIN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LEMONNIER Yves

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Septembre 1942, au Mans (Sarthe).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ENCÉPHALOPATHIE DE CAYET-WERNICKE.

L'ophtalmoplégie en tant que signe prémonitoire ou forme à minima.

A propos d'une ophtalmoplégie isolée
chez une éthylique carencée,
guérie rapidement par la vitamine B1 intra-musculaire.

Président : Mr. G. BOUDIN, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

le Professeur BOUDIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

Qui m'ont apporté tout leur
savoir et leur aide amicale
pendant mes trois premières
années de médecine,

- le Professeur FRAYSSINAUD
- le Professeur SUNTZ
- le Professeur ROUCHY
- le Professeur NEVOT

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT :

- le Professeur SOULAYRAC
- le Professeur LEIBOVICI
- le Professeur BARIETY
- le Professeur LEMAIRE
- le Professeur MANDE.

AUX MAÎTRES

chez lesquels j'ai pu exercer des fonctions d'Interne :

- le Docteur DEPIERRE
- le Professeur MAHOUDEAU
- le Professeur ANTONELLI.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ENCEPHALOPATHIE DE GAYET - WERNICKE
L'OPHTALMOPLÉGIE EN TANT QUE SIGNE PRÉMONITOIRE
OU FORME A MINIMA.

A PROPOS D'UNE OPHTALMOPLÉGIE ISOLÉE
CHEZ UNE ÉTHYLIQUE CARENCÉE,
GUÉRIE RAPIDEMENT PAR LA VITAMINE B₁ INTRA-MUSCULAIRE.

INTRODUCTION

Comme tant d'autres organes, le système nerveux central n'est guère épargné par l'intoxication éthylique. Il en constitue même le lieu d'élection privilégié.

A côté de syndromes particuliers, comme l'ivresse aiguë, due à un apport massif d'alcool au niveau des centres nerveux, le coma hépatique, les hémorragies cérébro-méningées, etc..., on a pris l'habitude d'isoler un certain nombre de tableaux anatomo-cliniques particuliers, groupés sous le vocable d'encéphalopathie alcoolique.

Si l'on met à part le delirium tremens, dont la cause peut être rapportée à un sevrage brutal ou une maladie intercurrente et les délires subaigus, on pourra distinguer, selon leurs caractères cliniques et évolutifs, deux groupes d'encéphalopathies :

- les encéphalopathies alcooliques subaiguës, représentées par le syndrome de Gayet-Wernicke, la dégénérescence du corps calleux de Marchiafava-Bignami, la sclérose corticale laminaire de Morel, la nécrose centrale de la protubérance ;

- les encéphalopathies alcooliques chroniques qui rassemblent le syndrome de Korsakoff, la pseudo-paralysie générale alcoolique et les atrophies cérébelleuses.

Ces affections ont encore tout récemment bénéficié des travaux français de : T.H. ALAJOUANINE, P. CASTAIGNE et F. FOURNIER ; P. GIRARD, M. DEVIC et

A. GARDE ; L. MICHAUX et A. BUGÉ ; H. HECAEN et J. de AJURIAGUERRA ; J. DELAY, G. BOUDIN, S. BRION et G. BARBIZET ; R.A. SCHWOB, J. GRUNER ; J. LEREBoulLET et R. PLUVINAGE ; J. LAPRESLE.

A l'étranger, citons ceux de PHILLIPS, VICTOR, ADAMS, DAVIDSON, COURVILLE, ALEXANDER, PETERS, THOMPSON, JOLIFFE, SPILLANE, etc...

Chacune a ses caractères cliniques et anatomiques propres.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est caractérisée par son obtusion intellectuelle progressive, son hypertonie, ses paralysies oculo-motrices, ses troubles végétatifs, ses lésions cellulo-vasculaires disséminées dans les parois du troisième et du quatrième ventricule, ainsi que dans les tubercules mammillaires.

La nécrose centrale du corps calleux se singularise par un tableau de démence totale, d'hypertonie généralisée, d'astasia-abasie, d'hyperréflexie tendineuse, de troubles oculo-moteurs.

La sclérose corticale laminaire de Morel s'individualise par un affaiblissement démentiel, une raideur avec hypertonie, une dysarthrie.

La nécrose centrale de la protubérance se traduit par une quadriplégie spasmodique flasque.

Le syndrome de Korsakoff est caractérisé principalement par une amnésie de fixation, une fabulation et de fausses reconnaissances avec, anatomiquement, l'atteinte du système mamillo-thalamique.

La pseudo-paralysie générale alcoolique s'installe de façon progressive et insidieuse ou succède à des épisodes aigus et comporte un état démentiel avec troubles de la mémoire et du jugement, manifestations maniaco-dépressives, une atrophie cérébrale décelée à l'encéphalographie gazeuse.

Enfin, les atrophies cérébelleuses occasionnent un syndrome cérébelleux bilatéral avec parfois des troubles vestibulaires associés.

Toutefois, les tableaux cliniques ne sont pas toujours aussi nets, les lésions anatomiques aussi tranchées ; les formes associées ou de passage sont nombreuses, permettant d'unir et de regrouper ces encéphalopathies dans le même cadre. Leur origine carentielle similaire, l'avitaminose B₁ cérébrale et, accessoirement, B₆, PP, B₂ et B₁₂, vient renforcer ce point de vue.

On s'explique encore mal pourquoi, cependant, une étiologie commune peut engendrer des lésions si variées et diverses d'un cas à l'autre. On est réduit à des hypothèses que les recherches les plus poussées sur le métabolisme cérébral n'ont pas encore réussi à confirmer ou à infirmer.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est la plus anciennement et la mieux connue de ces encéphalopathies carentielles. Aux descriptions initiales, sont venues s'ajouter des études anatomiques approfondies qui ont fini d'isoler parfaitement le syndrome. Cependant, sous l'impulsion des auteurs français, en particulier de GIRARD et coll., DELAY, BOUDIN et coll., on allait assister à une révision importante de sa définition et à un réajustement de sa sémiologie si brillamment exposée par WERNICKE.

Les paralysies oculo-motrices n'étaient plus considérées comme absolument indispensables au diagnostic, et l'évolution ne pouvait plus être admise comme inexorablement fatale en 10 à 15 jours, le traitement par la vitamine B₁ ayant apporté de nombreux cas de guérison.

L'ophtalmoplégie, signe exceptionnel s'il en est, garde cependant toute sa valeur. Son apparition chez un éthylique ou un sujet carencé permet, à coup sûr, de poser le diagnostic.

Nous nous proposons de présenter ici un cas d'ophtalmoplégie totale, bilatérale, pratiquement isolée, chez un éthylique chronique, guérie rapidement par la vitamine B₁ intra-musculaire à hautes doses. Cette observation en rejoint d'autres, dans lesquelles les paralysies oculo-motrices résumaient toute la symptomatologie ou du moins en constituaient le trouble principal. Elle nous permettra, à la lumière des travaux français et étrangers, d'étudier leur fréquence, leur mode de survenue, leurs principales caractéristiques, leur évolution. Nous essaierons de voir ensuite si l'on peut établir des correspondances anatomo-cliniques, et si les travaux très importants sur l'avitaminose B₁ qui ont eu lieu ces dernières années nous apportent des données nouvelles sur la physiopathologie des troubles observés.

OBSERVATION

Madame B... est adressée par son médecin traitant, le 30 Janvier 1969, dans le Service du Professeur ANTONELLI, à l'Hôpital Corentin-Celton, pour atteinte motrice des muscles de l'oeil.

Cette femme, âgée de 37 ans, est mariée et a une petite fille de 7 ans. Elle est sans profession depuis plusieurs mois, mais auparavant elle exerçait le métier de femme de ménage. Le mari est manoeuvre. Les conditions de vie sont assez précaires et le logement est restreint à une simple mansarde. Elle s'adonne aux boissons alcoolisées depuis plus de 15 ans. Désœuvrée la majeure partie de la journée, elle se nourrit à peine, se contentant de boire un peu plus d'un litre de vin par jour, viande et corps gras semblant, d'autre part, à peu près exclus de son alimentation.

Au cours du mois de Juillet 1968, apparaissent des troubles de la marche, assez considérables, attribués à une polynévrite des membres inférieurs et traités comme tels par la vitamine B₁ intra-musculaire pendant plusieurs semaines. Ce traitement eut un effet bénéfique, puisque la malade put vaquer à nouveau à ses activités au début du mois de Septembre de la même année, en permettant par là même sa suspension.

Le 28 Janvier 1969, elle se plaint d'une sensation de brûlure à l'oeil gauche et commence à avoir une impression de gêne visuelle. Ces troubles augmentent progressivement et, le 30 Janvier, elle est

obligée d'aller consulter, car elle voit franchement "double". Son médecin constate l'existence d'une paralysie presque totale des muscles droits internes et externes des deux yeux, et nous l'adresse pour assurer le diagnostic et conduire la thérapeutique.

A l'entrée, nous constatons un léger strabisme interne avec début de ptosis bilatéral. Le faciès est couperosé. Le comportement est tout à fait normal, hormis, peut-être, un certain degré, minime, de ralentissement psycho-moteur, mais sans somnolence. L'interrogatoire est aisé et la malade répond à chacune de nos questions sans difficulté et avec justesse. Elle n'a aucun des troubles de l'intellect habituels à l'éthylique chronique et son physique n'est pas spécialement typique. Seules, de fines trémulations des extrémités attestent de l'imprégnation.

La station debout et la marche ne sont gênées que par les troubles visuels. La force musculaire est normale. Il n'existe pas d'hypertonie. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux et tous présents, hormis les achilléens. Les cutanés abdominaux sont retrouvés. Les cutanés plantaires sont indifférents. L'examen de la sensibilité est tout à fait satisfaisant. La coordination segmentaire est très peu perturbée. C'est à peine si l'on décèle une très légère hypermétrie à droite, lors de l'épreuve du doigt sur le nez, et une adiadicocinésie minime à gauche.

Hormis les nerfs moteurs oculaires, les autres paires crâniennes sont intactes.

La symptomatologie se localise presque essentiellement à l'œil où les mouvements d'abduction et d'adduction des globes sont très limités, s'accompagnant de petites secousses nystagmiformes très rapides. L'abaissement et surtout l'élévation sont très diminués, quoique encore possibles. De plus, il existe un léger ptosis bilatéral. Les pupilles sont en myosis, sans anisocorie. Les réflexes photomoteurs et de convergence sont obtenus.

L'examen somatique est, par ailleurs, normal ; il n'existe pas d'hépto-splénomégalie, de circulation collatérale ou de lame d'ascite. La tension artérielle est à 14-10, le pouls régulier à 80, la température à 36°8. Il n'y a aucun trouble de la sudation. La coloration et l'aspect de la peau sont normaux. Son poids est de 45,400 kg pour 1 m,60.

Mis à part l'éthylisme, on ne retrouve rien de bien spécial dans les antécédents personnels de cette malade, sauf, de temps à autre, des accès de tachycardie et une grossesse normale. Sur le plan familial et héréditaire, il n'existe pas de troubles oculaires semblables. Son père, décédé, était un très grand alcoolique.

Le Docteur CIOLEK, ophtalmoplogiste du Service, confirme l'ophtalmoplogie en envisageant l'hypothèse d'une ophtalmoplogie nucléaire progressive. Pas d'atrophie optique, ni dégénérescence au fond d'oeil.

Le cliché pulmonaire est normal.

Le lendemain, les troubles oculaires semblent s'être aggravés par rapport à la veille. Le ptosis devient net. Le comportement de la malade est toujours identique. L'examen est similaire à celui de l'arrivée.

Les examens pratiqués donnent les résultats suivants :

- Urée : 0,15 g
- Glycémie : 0,80 g
- N.F.S. : G.R. : 2.940.000 avec V.G. : 1,22
 G.B. : 4.500 avec P.N. : 55 %
 Lymphocytes : 40%
 Monocytes : 5 %
- V.S. : 7 - 22
- B.W. et réactions de flocculation : négatifs.

Le jour suivant, l'ophtalmoplogie est complète avec ptosis bilatéral très important. La trémulation des extrémités semble s'être accentuée et la marche

devient légèrement hésitante et zigzagante. Les facultés intellectuelles sont toujours conservées. Il n'existe aucun trouble végétatif. L'activité et l'entrain sont quelque peu réduits, mais il n'existe toujours aucun trouble de la vigilance. Une pyruvémie pratiquée par prudence apporte le chiffre assez élevé de 1,20 mg %. Devant l'évolution de cette ophtalmoplégie, somme toute rapide pour une ophtalmoplégie nucléaire progressive, et devant le contexte, nous évoquons un syndrome de Gayet-Wernicke ; ce qui fut également l'avis du Docteur CIOLEK.

Deux jours après l'arrivée de cette malade dans le Service, nous commençons l'administration de vitamine B₁ intra-musculaire à la dose de 1 g/24 heures. Le lendemain, soit 15 heures environ après la première injection, l'amélioration est déjà notable, avec régression considérable du ptosis et mouvements oculaires, en particulier d'adduction et d'abduction, plus aisés. Cependant, bien que cette amélioration se fasse tous les jours plus sensible, tout ne redevenait pas normal du jour au lendemain.

Ce n'est qu'après 8 jours de traitement que l'on put considérer les mouvements oculaires comme tout à fait normaux. Quelques jours plus tard, un examen ophtalmologique complet, pratiqué dans le Service du Docteur POLLLOT, à l'Hôpital Laënnec, donna les résultats suivants :

- disparition complète du ptosis,
 - réflexes pupillaires normaux,
 - motilité extrinsèque normale au doigt,
 - faux nystagmus,
 - au lancaster :
 - . pas de diplopie,
 - . pas d'atteinte musculaire,
 - . mais légère diplopie au verre rouge
- dans le regard vertical en haut, due à un léger déficit du droit supérieur gauche ;
- au compimètre : champ visuel strictement normal, sans scotome central ni élargissement des taches aveugles,

- pas de dyschromatopsie centrale,
- acuité visuelle de 10/10 à chaque oeil sans correction,
- au fond d'oeil : pas d'atteinte papillaire.

La récupération musculaire quasi complète semblait donc bien aller avec l'hypothèse d'une ophtalmoplégie nucléaire externe pouvant être rattachée au syndrome de Gayet-Wernicke.

Entre temps, nous avons pratiqué plusieurs examens paracliniques ; entre autres, un bilan hépatique, en vue de déceler un éventuel début de cirrhose :

	Normales
- Thymol : 5 U.V.	0-10
- Cétavlon : 64 U.V.	2-20
- Kunkel phénol : 36 U.V.	15-45
- Kunkel zinc : 50 U.V.	10-45
- Protides totaux : 77 g / litre	
- Globulines : alpha-1 : 4 %	
alpha-2 : 12 %	
bêta : 16 %	
gamma : 19 %	
- S.O.D.T. : 11 unités	
- S.G.P.T. : 45 unités	
- Taux de prothrombine : 80 %.	

Ce bilan hépatique ne montrait donc pas de signes probants d'atteinte parenchymateuse.

Nous n'avons pratiqué ni laparoscopie ni biopsie.

Nous avons voulu également déterminer la quantité et la qualité de la sécrétion gastrique, sans doute perturbée par le déséquilibre alimentaire, à l'aide d'un tubage à l'histamine. Ces résultats furent les suivants, quelques jours après l'administration de thiamine :

- Concentration chlorhydrique maxima : 25 mEq / litre

(N > 80 mEq / l)

- Acidité différentielle : 25 mEq / litre ..

- Volume sécrété en deux heures : 115 ml
(150 < N < 200 ml).

Ce tubage révélait donc l'existence d'une hyposécrétion avec une hypochlorhydrie, traduisant une gastrite atrophique probable dont l'origine peut être rapportée aux troubles nutritionnels, et en particulier à l'avitaminose B₁, comme l'ont si bien démontré M. VILLARET, F.R. MOUTIER, JUSTIN-BESANCON et H. P. KLOTZ.

Cet examen venait donc nous apporter une preuve supplémentaire du déficit thiaminique.

Un électro-encéphalogramme fut demandé, malheureusement quelques jours après le début du traitement dans le Service du Professeur CASTAIGNE à l'Hôpital de la Salpêtrière.

L'analyse du tracé fut la suivante :

- Rythme alpha rapide, à 11 C/sec., instable, abondant, symétrique, réagissant normalement à l'ouverture des yeux. Des rythmes rapides microvoltés, intermittents, sont recueillis de façon diffuse.

- Une surcharge en rythme thêta, à 6-7 C/sec., est enregistrée sur les dérivations bifrontales.

- Des éléments moins bien organisés, irréguliers, d'amplitude faible, appartenant à la même bande, s'inscrivent sur les régions temporo-pariétales des deux côtés.

- L'hyperpnée et la S.L.I. sont normalement supportées.

- Il n'y a pas de signes de souffrance localisée, ni d'anomalies paroxystiques.

Donc tracé peu caractéristique, dans les limites de la normale, en accord avec l'état neuro-psychique de cette malade.

Le Docteur DENIS, Radiologiste de l'Hôpital Corentin-Celton, pratiqua un examen électrique des membres inférieurs qui ne montra pas de signes d'atteinte du neurone moteur périphérique.

Mis à part cela, nous nous sommes penché sur la nature des troubles hématologiques observés le premier jour, dont l'origine, là aussi, pouvait être nutritionnelle.

- La ponction sternale s'est avérée normale.
- Le fer sérique à 90 gammas.
- Le taux des réticulocytes à 2 %.
- Le volume globulaire moyen : 118 microns cubes (Normale : inférieur à 96 microns cubes), soit une légère macrocytose.
- La teneur globulaire moyenne en hémoglobine : 31 micromicrogrammes (Normale : 27-32 micromicrogrammes).
- La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne : 26 (Normale : supérieure à 32), chiffre traduisant une hypochromie.

Nous avions donc affaire à une anémie hypochrome macrocytaire.

La leucopénie était modérée à 4.800, avec neutropénie à 53 %.

Le nombre de plaquettes était de 180.000 / mm³.

L'anémie hypochrome semble d'observation assez courante lors du Gayet-Wernicke. Elle est classique au cours du héribéri. Mais son origine est complexe, en rapport avec l'alimentation défectueuse de ces malades, les nombreuses carences protidiques, vitaminiques, les troubles digestifs et hépatiques. Par ailleurs, connaissant la fréquence de l'avitaminose B₆ chez ce genre de malades, nous avons pu, grâce à l'amabilité de Monsieur BAILLY, Pharmacien chef de l'Hôpital Corentin-Celton, faire un test au tryptophane dont les résultats furent les suivants (Cf. page 22).

Nous trouvons donc une augmentation assez con-

	A V A N T		A P R E S		C H A R G E
	MALADE	NORMALES	MALADE	NORMALES	
CYNURENINE	35 mg/24 h.	2 à 5 mg/24 h.	1700 mg/24 h.	Nle inf.	120 mg/24 h.
ACIDE ANTHRANILIQUE	1,5 mg/24 h.	1 à 3 mg/24 h.	5,5 mg/24 h.	Nle inf.	à 3 mg/24 h.
ACIDE CYNURENINE	9,5 mg/24 h.	1 à 5 mg/24 h.	13,5 mg/24 h.	10 à 15 mg/24 h.	
3 HYDROXY CYNURENINE	10,5 mg/24 h.	1 à 5 mg/24 h.	52,5 mg/24 h.	8 à 14 mg/24 h.	
ACIDE XANTHURENIQUE	57 mg/24 h.	Nle inf. à 10 mg	87 mg/24 h.	Nle inf.	à 30mg/24 h.
ACIDE HYDROXY ANTHRANILIQUE	1,70 mg/24 h.	Nle inf. à 3 mg	66,5 mg/24 h.	Nle inf.	à 5 mg/24 h.

sidérable de la cynurénine provenant du tryptophane, sous l'action de la tryptophane-oxydase dont le coenzyme est la vitamine B₁, de la 3 hydroxy cynurénine issue de la cynurénine grâce à l'action de la cynurénine hydroxylase dont le coenzyme est très probablement la vitamine B₂, et de l'acide xanthurénique qui provient de l'hydroxy cynurénine..

Cette accumulation d'acide anthurénique serait provoquée par un blocage dans la formation de dérivés nicotiniques à partir de l'hydroxy cynurénine. Cette transformation se fait grâce à la cynuréninase dont le coenzyme est la vitamine B₆. On pourrait donc supposer l'existence d'un déficit en vitamine B₂ et B₆. Mais ceci est difficile à prouver, étant donné l'interdépendance de ces deux vitamines, comme l'ont montré en 1967 A. LEMONNIER, F. LEMONNIER, B. CHEVREL, C. CHARPENTIER, et J. CAROLI, dans son travail important sur les anomalies du métabolisme du tryptophane dans les affections hépato-digestives et néoplasiques.

Les troubles hématologiques se sont progressivement corrigés sous l'effet des vitamines B₁ et B₆ associées et certainement d'un régime plus équilibré.

Vingt jours après le début du traitement, nous pratiquons un dosage de la pyruvicémie, mais avec cette fois-ci surcharge préalable en glucose. Les résultats furent les suivants :

- Avant surcharge en glucose : 0,58 mg %
- Après 1 heure : 0,69 mg %
- Après 1 heure 30 : 0,69 mg %
- Après 2 heures : 0,52 mg %.

La malade était alors depuis 10 jours aux vitamines B₁ et B₆ per os, à la dose quotidienne de 500 mg chacune, les injections parentérales ayant été faites pendant 12 jours. Ce résultat indiquait donc un métabolisme glucidique en apparence absolument parfait.

Quelques jours plus tard, elle quittait le Ser-

vice pour subir une cure de désintoxication, dans un état de santé tout à fait satisfaisant, ne se plaignant d'aucun trouble visuel, conversant avec vivacité et intelligence.

. o o

EN RÉSUMÉ :

Il s'agit d'une femme de 37 ans, éthylique chronique, ayant subi une cure de désintoxication en 1967 et présenté en 1968 des signes de polynévrite guérie en deux mois par la vitamine B1. Nous la voyions pour la première fois, en Janvier 1969, pour une ophtalmoplégie bilatérale quasi complète et pratiquement isolée, si ce n'est tout de même l'existence d'un certain degré de ralentissement psycho-moteur et de trémulations des extrémités. Les troubles ont été précédés pendant plusieurs mois par une anorexie et des perturbations nutritionnelles importantes avec déséquilibre alimentaire au désavantage des protides. L'absorption de boissons alcoolisées, autant qu'on puisse en juger d'après les dires de la malade et ceux de sa famille, n'était pas très importante, ne dépassant pas un litre de vin par 24 heures.

A l'entrée, en tout cas, il n'existait que peu de signes d'imprégnation oenologique. L'intellect était entièrement conservé. Cette constatation était tellement frappante, qu'au départ on envisagea une ophtalmoplégie nucléaire progressive, étant donné, répétons-le, le caractère strictement isolé des troubles.

Une pyruvicémie modérément élevée, les troubles digestifs précédant les paralysies oculaires, surtout l'évolution assez rapide avec ptosis bilatéral pratiquement total en l'espace de trois jours, et l'apparition de petits troubles de la marche devaient faire rectifier notre diagnostic et appliquer la thérapeutique qui s'imposait. En l'espace de

quelques heures, alors que l'on pouvait redouter que le syndrome ne se complète de façon plus dramatique, les paralysies oculaires, à notre grande surprise, ont régressé de façon considérable.

Il n'y avait plus de doutes à avoir : il s'agissait bien de l'ophtalmoplégie du Gayet-Wernicke.

DISCUSSION

Si l'ophtalmoplégie est considérée par WERNICKE comme un des signes principaux de ce qu'il décrit comme une polio-encéphalite supérieure aiguë, il existe très peu d'observations dans la littérature où elle se présente à titre isolé.

Les avis sont d'ailleurs très controversés quant à sa fréquence. Si elle a été observée assez souvent par les auteurs américains, en particulier, par contre en France, GIRARD, DEVIC et GARDE ; DELAY, BOUDIN, BRION et BARBIZET ne l'ont rencontrée qu'assez rarement et jamais sous sa forme complète. L'absence ou la très grande rareté des lésions de noyaux des nerfs moteurs oculaires, lors des nécropsies, s'accorde d'ailleurs parfaitement avec la clinique. LEREBoulLET la considère comme un signe souvent tardif, à un stade où l'état du malade ne permet pas de juger son importance. BOUDIN envisage la possibilité de son apparition très précoce ; mais sa grande sensibilité à de petites doses de thiamine ferait qu'elle serait rarement observée.

Essayons de revoir la littérature à ce sujet.

En 1875, GAYET rapporte l'observation d'un ouvrier de 28 ans, qui fut admis le 23 Novembre 1874 à l'Hôtel-Dieu de Lyon pour de la somnolence et des troubles visuels. Il était de médiocre constitution, présentait un double ptosis et un affaissement de tous les muscles de la face. Il existait un strabisme divergent et une incohérence dans les mouvements des deux globes unis dans la vision binoculaire.

A ceci, étaient associés une ataxie et des troubles de la vigilance. Le malade devait mourir le 17 Février 1875, soit trois mois après son entrée, dans un état de gâtisme et d'assoupissement de plus en plus complet.

Dans cette observation princeps de GAYET, les troubles oculaires sont donc nets et présents dès le début de l'hospitalisation, mais nullement isolés.

En 1881, WERNICKE publiait deux observations d'éthyliques chroniques et celle d'une femme ayant présenté des vomissements incoercibles à la suite d'une tentative de suicide à l'acide sulfurique.

Dans ces trois cas, il existait une ophtalmoplégie bilatérale avec atteinte du nerf optique et modifications inflammatoires de la papille au fond d'oeil.

Il déclarait lui-même : "Nous avons affaire ici à une maladie indépendante aiguë inflammatoire des noyaux des nerfs des muscles moteurs oculaires, qui entraîne la mort en dix à quinze jours. Les signes de localisation consistent en paralysies oculaires apparaissant de façon soudaine, augmentant progressivement et aboutissant à une paralysie presque complète. Certains muscles, cependant, tels que le sphincter de l'iris et le releveur de la pupille, sont épargnés...".

Il retrouvait donc, comme GAYET, l'ophtalmoplégie, mais sans ptosis, et affirmait qu'elle était absolument indispensable au diagnostic. Il admettait, en effet, que l'affection nouvelle qu'il venait, pensait-il, d'isoler le premier, se caractérisait cliniquement par trois symptômes :

- les paralysies oculaires,
- la démarche ataxique,
- les troubles psychiques,

avec une évolution toujours mortelle en dix à quinze jours.

En 1887, KOJEWNIKOFF présenta une observation avec ptosis bilatéral. Par la suite, les descriptions anatomiques devaient se multiplier, se rapprochant de celles de GAYET et de WERNICKE. Mais, sur le plan clinique, les signes n'étaient pas toujours semblables à ceux existant dans les observations de ces derniers.

GUDDEN, en 1896, découvre des lésions des tubercules mamillaires, à l'autopsie d'éthyliques chroniques ; mais, cliniquement, il manquait les paralysies oculaires et l'évolution fatale en quelques jours. Il s'agissait sans doute de syndromes de Korsakoff associés plus ou moins à des signes de polio-encéphalite.

En 1899, BONHAEFFER, étudiant les lésions anatomiques des délires alcooliques, devait confirmer la constance des lésions des corpuscules mamillaires et l'importance des suffusions hémorragiques dans les noyaux et les parois du troisième ventricule.

Il retrouve, dans ces cas, des paralysies oculaires nucléaires.

Sur les 17 malades de KANT (1933) qui ont fait l'objet d'une observation anatomo-clinique, ces paralysies n'ont été retrouvées que 8 fois. Elles ne sont pas signalées dans les 4 observations d'OKHUMA. Elles manquent chez les 5 malades de BENDER et SCHILDER. De WARDENER et LENNOX, en 1947, ne constatent qu'un seul cas d'ophtalmoplégie complète sur leurs 52 malades.

En 1941, JOLIFFE, WORTIS et FEIN suivent 27 patients avec tableau de Gayet-Wernicke au complet, sous divers régimes avec addition de la vitamine spécifique.

En 1952, PHILLIPS G.B., VICTOR M., ADAMS R. et DAVIDSON C.S. étudient 9 malades sélectionnés sur la base de l'ophtalmoplégie, en les mettant d'emblée dès leur arrivée à un régime liquidien comportant du glucose et des sels minéraux, mais pas de vitamine B1.

L'ophtalmoplégie était associée à des degrés divers à un nystagmus, de l'ataxie et des troubles mentaux. Une observation, cependant, relate le cas d'un homme de 43 ans qui fut admis à cause d'une impression de diplopie apparue sept jours avant l'hospitalisation. Au premier examen, il n'existait pas de troubles mentaux. L'ataxie était légère et difficile à évaluer à cause d'une ancienne paralysie. Les troubles oculaires consistaient en un strabisme interne alternant, une parésie bilatérale modérée des droits externes et un nystagmus horizontal dans le regard latéral. D'ailleurs, dans les 9 cas, l'ophtalmoplégie était, de façon surprenante, identique chez tous les malades, se résumant dès l'admission en une paralysie bilatérale des droits externes, habituellement asymétrique.

Ailleurs, dans d'autres publications, VICTOR et ADAMS trouvent 86 % d'atteintes oculaires, mais ils groupent dans ce pourcentage global aussi bien les paralysies que le nystagmus, ce dernier symptôme étant le plus fréquent.

SPILLANE, de son côté, ne trouve une ophtalmoplégie que dans 25 % des cas.

En 1953, GIRARD, DEVIC et GARDE présentent 18 observations avec 8 décès et 7 vérifications anatomiques. Ils ne constatent de paralysies oculaires que dans 4 cas. Deux ont trait à des femmes enceintes présentant des vomissements incoercibles, un autre est tuberculeux chronique, le dernier enfin est un éthylique. Chez une femme enceinte qui se plaignait de céphalées et de troubles visuels, on avait constaté à l'arrivée une paralysie du VI^eme droit, un léger ptosis droit et, au fond d'oeil, quelques hémorragies péripapillaires en flammèche.

L'obnubilation intellectuelle n'était apparue que quelques jours plus tard, et un traitement avec de faibles doses de vitamine B1 avait permis d'obtenir rapidement la disparition des signes neurologiques, ophtalmologiques et psychiatriques.

Dans le deuxième cas de vomissements gravidiques, les signes oculaires ne sont apparus que deux jours après l'hospitalisation, alors que la malade était mourante, sous forme d'un ptosis bilatéral et d'une ophtalmoplégie complète.

Chez le tuberculeux, un ptosis bilatéral et un strabisme divergent sont apparus lorsqu'il se trouvait dans un état subcomateux. Grâce à la vitamine B1 et la vitamine C, tout s'est rapidement amélioré, mais il devait cependant mourir le lendemain. Dans le dernier cas, les paralysies oculaires n'ont été constatées que la veille de la mort.

GIRARD, GARDE et DEVIC, devant la rareté de l'ophtalmoplégie, en viennent à corriger la sémiologie du syndrome de Gayet-Wernicke et avancent que les paralysies oculaires ne peuvent plus constituer un signe essentiel, indispensable, de l'affection. "Elles manquent dans la plupart de nos observations. Lorsque nous les avons constatées, il s'agissait presque toujours d'un signe terminal, noté la veille du décès du malade, c'est-à-dire à une période trop tardive pour qu'il soit possible d'influencer par la thérapeutique l'évolution de la maladie. Les paralysies oculaires sont d'ailleurs difficiles à apprécier, chez ces malades léthargiques, confus et subcomateux."

Ils accordent, par contre, une grande place aux troubles psychiques, qu'ils considèrent comme absolument constants, et à une hypertonie de type tétanoïde. Ils devaient réaffirmer leur impression, lors de la XXI^{ème} Réunion internationale de Neurologie, à Paris, en Juin 1956.

DELAY, BOUDIN, BRION et BARBIZET, en 1958, présentent 8 observations. Ils n'observent qu'un strabisme interne dans un cas, et un nystagmus dans un autre cas, mais jamais de véritable ophtalmoplégie.

En Octobre 1960, CHAMBON, ROUSSEL et THALABARD rapportent l'observation d'un jeune soldat aux habitudes éthyliques anciennes, où les signes oculaires

constituaient le signe révélateur, sous forme d'une paralysie bilatérale du III. Les troubles mentaux et neuro-végétatifs ne tardèrent pas à apparaître, mais l'évolution fut finalement favorable sous l'influence de la thérapeutique polyvitaminique.

En 1961, B. CASTETS présente 14 observations de malades suivis en consultation pour des troubles oculaires, une obtusion intellectuelle, une contraction oppositionnelle, des signes cérébelleux, guéris par l'administration de vitamine B1. Il rapproche ces cas, avec prudence, du syndrome de Gayet-Wernicke, en envisageant la possibilité de formes frustes ou à début très lent. Chez trois de ses malades, il existait une parésie des droits internes ou externes ; chez un seul, une paralysie bilatérale des droits externes. Le myosis a été observé neuf fois.

Les accidents survenant chez les éthyliques, dus à l'association alcool - disulfiram, sont de connaissance ancienne, depuis l'article de PERRIN de MONDRAGON, le rapport de CHARLIN, la thèse de DOCO et de nombreuses autres publications. Des cas de syndrome de Gayet-Wernicke ont même été décrits, en particulier par E. TRILLAT, L. RICHET et M.J.C. MIGNEN ; mais, là encore, les troubles oculaires sont loin d'être la règle.

En Avril 1966, E.J. DRENICK, C.B. JOVEN et M.E. SWENDSEID publient l'histoire d'un homme de 35 ans, hospitalisé pour le traitement d'une grande obésité. Après une période de régime hypocalorique de 26 jours, puis de jeûne absolu de 30 jours, on lui administre alors du glucose à raison de 90 g par jour, associé, au bout de 24 heures, à du jus d'orange. Quelques jours plus tard, l'état du malade s'aggrava progressivement, avec apparition de signes neurologiques (diplopie, paralysie bilatérale du VI, parésie de l'élévation) et de troubles psychiques (irritabilité, somnolence, confusion). Un traitement par des doses massives de vitamine B1 fut alors entrepris, avec un résultat spectaculaire : régression rapide et prati-

quement complète, avec seulement persistance d'un léger nystagmus.

Le 9 Juin 1967, M. DEROT, A. MOREL-MAROGER et C. JACOB présentent, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, trois cas d'avitaminose B1, observés dans leur Centre de réanimation. Dans ces trois cas, il existait une intolérance alimentaire qui s'est prolongée pendant plus de deux semaines et au terme de laquelle sont apparus des symptômes de désorientation temporo-spatiale, des troubles de la conscience, ainsi que des troubles neurologiques prédominant dans la sphère cérébelleuse, mais pas d'atteinte oculaire.

A la vue de toutes ces observations, nous voyons que les paralysies oculaires sont loin d'être constantes. GIRARD, DEVIC et GARDE devaient très justement nous faire mettre le doigt sur cette anomalie. Depuis, on ne considère plus l'ophtalmoplégie comme un signe indispensable. Toutefois, elle n'est pas exceptionnelle. Nous avons vu que, parfois, elle constituait un des symptômes principaux et que, même dans certaines observations privilégiées, elle pouvait représenter le signe révélateur.

L'ophtalmoplégie reste d'une très grande valeur. Apparaissant chez un éthylique chronique ou chez un malade ayant de grosses perturbations nutritionnelles, elle permet presque à coup sûr de poser le diagnostic d'avitaminose B1 cérébrale et de commencer rapidement le traitement, avant que les lésions anatomiques n'apparaissent ou s'aggravent, lésions qui, malgré la thiamine, peuvent occasionner un syndrome de Korsakoff définitif.

Essayons de préciser maintenant les caractères de cette ophtalmoplégie.

DESCRIPTION DE L'OPHTALMOPLÉGIE
DU SYNDROME DE GAYET-WERNICKE
ET DES AUTRES TROUBLES OCULAIRES ASSOCIÉS

L'apparition de l'ophtalmoplégie, comme nous venons de le voir, peut être très précoce. Mais, le plus souvent, elle est beaucoup plus tardive, à une période où les troubles psychiques sont trop importants pour qu'il soit facile de préciser ses caractères. Parfois même, elle se produit la veille ou l'avant-veille de la mort.

Les troubles fonctionnels sont assez rarement signalés spontanément par les malades :

- simple brouillard visuel,
- impression de déséquilibre en regardant sur le côté,
- baisse de l'acuité visuelle,
- photophobie,
- douleur oculaire ou franche diplopie, comme dans le cas de notre malade.

L'ophtalmoplégie complète semble n'avoir été constatée que de façon très exceptionnelle.

- DE WARDENER et LENNOX en signalent un cas sur tout leur lot de malades.

- PHILLIPS, VICTOR, ADAMS et DAVIDSON : deux cas apparus lors de la période d'observation.

- GIRARD, GARDE et DEVIC ne la mentionnent qu'une seule fois sur leur série de 18 malades.

Les paralysies sont presque toujours bilatérales, mais elles ne sont généralement ni égales, ni symétriques. Contrairement à l'opinion de WERNICKE, le ptosis n'est pas exceptionnel. Le malade de GAYET, celui de KOJEVNIKOFF avaient un ptosis bilatéral. Ce signe était présent chez les 4 malades de GIRARD, GARDE et DEVIC qui étaient porteurs de paralysies oculaires.

Les droits inférieurs et supérieurs semblent rarement touchés. Les droits externes sont, dans les observations, plus souvent atteints que les droits internes. Dans tous les cas de PHILLIPS, VICTOR, ADAMS et DAVIDSON, il existait une paralysie bilatérale des droits externes, la plupart du temps asymétrique.

On retrouve cette prédominance dans les observations de GIRARD, DEVIC et GARDE, ainsi que dans celles de CASTETS. LEREBOLLET et PLUVINAGE, ainsi qu'AUGUSTIN, ne font que confirmer ces données. DE WARDENER et LENNOX font remarquer qu'il s'agit, au début, plus fréquemment d'une fatigabilité anormale que d'une véritable paralysie. Elle n'apparaît souvent que dans la deuxième moitié de la journée. Si l'on demande au malade de regarder plusieurs fois à droite et à gauche, puis d'essayer de maintenir le regard vers le côté, le globe oculaire revient lentement vers la ligne médiane. Plusieurs observations auraient pu bénéficier de cette petite épreuve ou même d'un examen au verre rouge.

Dans un certain nombre de cas, il s'agit, non d'une paralysie nucléaire, mais d'une paralysie des mouvements associés. Exceptionnellement, on a pu constater (DE WARDENER, LEREBOLLET) une dissociation complète des mouvements oculaires. Mais il faut bien reconnaître qu'il n'est pas très facile de préciser cette sémiologie focale, les malades pouvant s'endormir assez fréquemment au cours de l'examen.

Les modifications pupillaires sont habituelles. Elles se réduisent, comme dans notre observation, à

un myosis, mais ce dernier est assez souvent inégal. De l'avis de la majorité des auteurs, les réflexes photomoteurs et d'accommodation sont conservés. Cependant, NONNE, en 1912, puis 1915, rapporte deux cas où ils étaient perturbés. WILSON et bien d'autres auteurs ont noté, chez leurs malades, une pupille d'Argyll-Robertson. GIRARD et coll., BOUDIN et coll., DE WARDENER et LENNOX, LEREBoullet ne l'ont jamais constatée.

L'examen du fond d'oeil a permis de retrouver, dans quelques cas, les signes de neuro-papillite notés par WERNICKE, avec oedème papillaire et petites hémorragies en flammèche, que l'on a pu comparer aux pétéchies observées sur les parois du troisième ventricule. Ces manifestations manquent dans notre observation, mais cela ne nous étonne pas outre mesure, étant donné la nature probablement uniquement biologique des lésions. Pourtant, le fond d'oeil de la malade de GIRARD et coll., qui présentait à l'entrée uniquement une paralysie du VI^e droit et un léger ptosis droit, avait des hémorragies en flammèche.

Le nystagmus, signe oculaire s'il en est, est diversement apprécié : horizontal, vertical, parfois avec une petite composante rotatoire, il est probablement assez fréquent.

DELAY, BOUDIN et coll. ne l'ont constaté qu'une seule fois, mais ils peuvent affirmer son absence dans les autres cas. Il est présent dans toutes les observations de DE WARDENER et LENNOX, où il constitue le principal signe oculaire. Nous l'avons constaté nous-même dans toutes les directions sous forme de secousses rapides.

EVOLUTION DES PARALYSIES OCULAIRES

Spontanément, cette évolution semble très variable. On ne peut pas poser des règles précises ; mais plusieurs caractéristiques peuvent être dégagées.

Tout d'abord, indubitablement, elle est assez rapide. Les paralysies s'aggravent et se complètent en l'espace de quelques jours. Ceci est particulièrement net lorsque l'on maintient les malades pendant une période plus ou moins longue à un régime ne comportant que des glucides et des polyvitamines, à l'exclusion de la vitamine B1. C'est ce que confirment expérimentalement les travaux d'ALEXANDER, PIOJAN et MEYERSON. Cette notion confirme ce que l'on savait depuis longtemps, à savoir que ce n'est pas pendant la période de profonde dénutrition et de polycarences que les troubles apparaissent ou s'amplifient, mais plutôt à partir du moment où l'on commence une réanimation parfois intensive par voie orale ou intraveineuse, à l'aide de nutriments principalement sucrés. Dans le cas que nous avons rapporté, l'ophtalmoplégie, partielle à l'arrivée, s'est complétée en l'espace de deux jours sous régime ordinaire de l'hôpital.

Les paralysies oculaires évoluent le plus souvent parallèlement aux autres signes et même lorsque, au départ, elles semblent isolées, l'ataxie, l'hyper-tonie, les troubles de la conscience ne tardent pas à apparaître, si de leur côté elles s'aggravent. Le nystagmus semble cependant devoir faire exception ; il disparaît lorsqu'elles s'intensifient, pour réapparaître et parfois même persister lorsqu'elles ont complètement régressé.

Quand elles se produisent au cours de l'hospitalisation, leur évolution semble être encore plus rapide, apparaissant et se complétant du jour au lendemain, alors que l'état du malade est des plus pré-

caires. Cependant, elles n'en ont pas pour autant une valeur pronostique.

Grâce à la vitamine B1, on assiste à une régression constante de l'ophtalmoplégie. Toutefois, le délai au bout duquel elle se produit varie selon les auteurs. Pour la plupart des observations, la guérison semble être spectaculaire, moins de 12 heures après la première injection de thiamine. C'est ce que nous avons pu constater chez deux malades de GIRARD et coll. et chez ceux de PHILLIPS, VICTOR, ADAMS, DAVIDSON ; CHAMBON, ROUSSEL et THALABARD ; DRENICK, JOVEN et SWENSEID. Cela est en accord parfait avec les expériences d'ALEXANDER et de PRICKETT, sur les rats et les pigeons.

Cependant, dans certaines observations de GIRARD et coll. et dans toutes celles de CASTETS, le délai a été beaucoup plus long, la guérison n'intervenant parfois pas avant le trentième jour de thérapeutique.

Il faut signaler à nouveau que régression importante ne signifie pas normalisation. Si beaucoup de cas d'ophtalmoplégie se sont améliorés considérablement en quelques heures, sous l'effet de la vitamine B1 à fortes doses par voie parentérale, les auteurs sont d'accord pour reconnaître que les mouvements oculaires ne s'effectuent parfaitement qu'au bout de trois à huit jours.

En conclusion, l'ophtalmoplégie n'est pas un signe constant du syndrome de Gayet-Wernicke, mais il en est très évocateur lorsqu'il est présent dans certaines circonstances particulières.

Le moment de son apparition est très variable au cours de la maladie. Il peut être révélateur de l'affection ou ne précéder la mort que de quelques heures, si l'on n'a pas institué à temps le traitement vitaminique. L'atteinte musculaire est très souvent asymétrique et capricieuse, le droit externe semblant paralysé avec une plus grande fréquence que

les autres. L'ophtalmoplégie complète avec ptosis bilatéral, conférant au malade le classique faciès de Hutchinson, reste l'exception.

Sa sensibilité à la vitamine B1 diffère selon les auteurs, mais dans l'ensemble elle est très grande, surtout si le traitement est fait avec rapidité et intensité.

A cette ophtalmoplégie sont le plus souvent associés un myosis sans atteinte des réflexes photomoteurs ou d'accommodation et un nystagmus, variable dans sa direction, paraissant assez résistant à la thérapeutique.

CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Il nous faut maintenant étudier l'origine de ces ophtalmoplégies et voir quelle est la fréquence des lésions anatomiques (si elles existent) qui en sont responsables, parmi celles, désormais classiques, observées dans l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

Dès le début de l'isolement du syndrome par ses auteurs, on eut tôt fait de rapporter la cause des paralysies oculaires à des lésions des noyaux des nerfs moteurs. En effet, nous n'avons pas affaire ici à une atteinte musculaire, comme on a pu le décrire récemment dans certains tableaux de myosites alcooliques aiguës ou même à une atteinte des nerfs de type névritique. Ce sont bien les noyaux qui sont touchés, comme devait l'affirmer THOMPSON, en 1887, en reprenant l'étude anatomique des polio-encéphalites éthyliques à la suite de WERNICKE.

Quelque temps plus tard, des travaux plus approfondis allaient être entrepris, délimitant parfaitement la maladie. Citons, entre autres, ceux réalisés par GUDDEN (1896), BONHAEFFER (1901), SPIDMEYER (1904), ELZHOLZ (1900), RAIMANN (1901), et surtout par GAMPER (1929), CREUTZFELD (1928), LUTHY et WALTHARD (1928), SPATZ (1929), NEUBURGER (1929), OKHUMA (1930), ISIMINAKIS (1931), BODECHTEL et GAGEL (1943), CAMPBELL et BIGGART (1939), BENEDEK et JUBA (1941), MEYER (1944), RIGGS et BOLES (1944), F.W. BARLEY (1946), SCHWOB, GRUNER et coll. (1953), GIRARD et coll. (1953), WOLF et FEIGIN (1954), DELAY, BOUDIN et coll. (1958).

Schématiquement, les lésions du Gayet-Wernicke sont les suivantes :

Microscopiquement, les lésions sont extrêmement discrètes :

- atrophie cérébrale modérée, prédominant dans les régions frontales ;

- et surtout, petites suffusions hémorragiques disséminées dans les parois du troisième ventricule, sur le plancher du quatrième ventricule autour de l'aqueduc de Sylvius ;

- il peut n'exister qu'une modification de coloration des tubercules mamillaires et de la substance grise autour de l'aqueduc de Sylvius, ou une coloration bleutée des parois du III^e ventricule.

L'étude histologique montre deux ordres de lésions :

a)- Des modifications vasculaires de très petites dimensions : hémorragies diapédétiques minimales dans la paroi capillaire ou l'entourant ; rarement, hémorragie en nappe ou en boule.

Du pigment ocre d'origine hématique témoigne de l'existence d'hémorragies anciennes.

Le remaniement vasculaire est toujours important : prolifération capillaire et images de néovaisseaux qui, selon ALEXANDER, représenteraient seulement une dilatation irrégulière et tortueuse des capillaires. Leur paroi est toujours profondément modifiée par la prolifération et le gonflement des cellules endothéliales, la multiplication de leurs noyaux, la dissociation des lames collagènes ou leur dégénérescence hyaline.

b)- Des altérations cellulaires sont, soit de type surcharge lipidique avec granulation et altération chromatique des corps de Nissl, soit de type atrophique, à noyaux pycnotiques, à protoplasme hyperchromatique ou granulo-vacuolaire.

L'hyperplasie des atrocytes est constante, mais la réaction microgliale beaucoup plus discrète.

Ces lésions histologiques sont surtout caractéristiques par leur topographie. Bilatérales et symétriques, elles siègent dans la substance réticulée du IV^{me} ventricule et les parois du III^{me} ventricule. Les tubercules mamillaires, constamment touchés selon certains, sont parfois indemnes. Selon d'autres, en particulier pour GIRARD et coll., dont les malades avaient cependant reçu de faibles doses d'aneurine, les lésions de l'hypothalamus et du thalamus, surtout près de la commissure grise, se prolongent dans le tronc cérébral au pourtour de l'aqueduc de Sylvius et s'atténuent dans la protubérance et le bulbe, surtout près du noyau du pneumogastrique.

Les lésions caractéristiques, observées sur le cerveau humain, l'ont été également dans l'avitaminose B1 cérébrale réalisée expérimentalement chez l'animal, en particulier par PRICKETT en 1934, ALEXANDER en 1941, ZIMMERMAN en 1943, REINHARDT en 1949.

L'atteinte des noyaux des nerfs moteurs de l'oeil est diversement appréciée. WERNICKE constate la fréquence et l'importance des lésions du III. BONHAEFFER, en 1899, retrouve une atteinte nucléaire chez des malades ayant présenté des paralysies oculaires. RIGGS et BOLES ne retrouvent que six fois des lésions du III pour 26 cerveaux, trois fois des lésions du IV pour 14 cerveaux, quatre fois des lésions du VI pour 13 cerveaux examinés. Ceci est attesté par GIRARD et coll..

DELAY, BOUDIN et coll., SCHWOB, GRUNER et coll. n'ont jamais trouvé d'atteinte de ces noyaux.

Les noyaux vestibulaires sont assez souvent touchés, comme l'affirment GIRARD et coll. ; DELAY, BOUDIN et coll. l'ont retrouvé deux fois sur six cerveaux examinés, un des malades ayant présenté un nystagmus.

CAMPBELL et BIGGART signalent dans un cas des lésions de dégénérescence du nerf optique qui n'ont pas été retrouvées par d'autres.

Pour KANT, les modifications papillaires seraient en rapport avec l'atteinte du centre sympathique diencephalique de KARPUS et KREIDL. Il faut également signaler, pour terminer, la fréquence des lésions des tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs.

En conclusion, nous voyons que les lésions des noyaux des nerfs moteurs de l'oeil, retrouvées par WERNICKE, THOMPSON et DONHAEFFER, ne l'ont été que très rarement par leurs successeurs. Ceci serait en accord avec la rareté de l'ophtalmoplégie. Toutefois, il est difficile de faire des rapprochements. Même lorsque les paralysies ont été on ne peut plus certaines, les découvertes anatomiques sont restées parfois bien décevantes. RIGGS et BOLES, dans 5 cas absolument sûrs, n'ont trouvé que des lésions insignifiantes de ces noyaux.

PHILLIPS et coll. pensent que leur atteinte serait de nature purement biochimique, ce qui, selon eux, expliquerait la régression rapide des troubles sous vitamine B1. Mais cette intégrité anatomique ne semble pas devoir être tout à fait la règle. L'amélioration est spectaculaire, c'est un fait, mais la normalisation n'est effective qu'au bout de plusieurs jours et parfois jusqu'à un mois dans certaines observations. De plus, il faut faire remarquer, au sujet des travaux précédents, que, l'ophtalmoplégie s'extériorisant parfois tardivement, les malades ont pu mourir avant que les lésions deviennent manifestes. Nous verrons d'ailleurs par la suite qu'il existe un laps de temps assez long entre les premiers troubles métaboliques et l'apparition de troubles histologiques objectivables, et qu'il semble qu'un certain délai soit nécessaire pour que des lésions irréversibles se produisent. Ceci rend malaisée toute corrélation anatomo-clinique.

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE
DE L'OPHTALMOPLÉGIE DU SYNDROME DE GAYET-WERNICKE

L'hypothèse d'une action toxique de l'alcool sur les centres nerveux est maintenant abandonnée. Tout le monde est d'accord pour admettre que le syndrome de Gayet-Wernicke est en rapport avec des phénomènes carentiels entraînant des troubles métaboliques.

Si deux des malades de WERNICKE étaient des éthyliques, la troisième vomissait depuis plusieurs jours à la suite d'une absorption volontaire d'acide sulfurique.

Une, de LHERMITTE, avait une sténose de l'œsophage.

Dix, de NEUBURGER (1936), des cancers du tube digestif ; trois, une gastrite chronique.

Cinq, de SHIMODA et YAMASHITA, une gastrectomie.

Un, de KORNEY et ELKINGTON, un cancer de l'estomac.

Deux, de GIRARD et coll., des vomissements gravidiques ; un, une tuberculose chronique.

Sur 27 cas, CAMPBELL et coll. ne retrouvent que cinq fois une origine alcoolique. Dans huit observations, il existait des troubles gastro-intestinaux importants ; dans une, une anémie pernicieuse avec

dégénérescence combinée de la moëlle ; dans deux autres, des vomissements incoercibles de la grossesse.

Nous avons également signalé précédemment plusieurs cas, observés à la suite de vomissements prolongés, d'un régime amaigrissant, d'un traitement par l'antabuse. Mais nous avons vu que les malades avaient soit reçu une charge en glucides sans vitamine B1 associée, soit absorbé de l'alcool malgré le disulfiram, ce qui, dans tous les cas, augmente les besoins tissulaires en thiamine.

Cependant, même lorsque les sujets sont des éthyliques avérés, on signale toujours leur mauvais état général et leur profonde déchéance physique.

Les malades de PHILLIPS, en particulier, ont été amenés à l'hôpital par Police-secours, dans un état absolument lamentable. L'amaigrissement n'est pas toujours évident, mais le régime alimentaire est habituellement très déséquilibré. Ces patients éliminent progressivement les viandes et les graisses de leur alimentation et ne se nourrissent plus que de vin, d'alcool et d'hydrates de carbone. Ces troubles de l'alimentation précèdent souvent l'éclosion des signes cliniques de plusieurs mois.

A cette anorexie sont souvent associés :

- nausées, vomissements ;
- anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, céphalées, sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre.

Parfois, comme l'a très bien décrit LEREBoullet, c'est à la suite d'un delirium tremens qu'apparaît le syndrome de Gayet-Wernicke.

NEUBURGER admettait que trois facteurs pouvaient être responsables de cette affection : une toxine endogène probablement liée aux lésions hépatiques, une anémie, une avitaminose.

Par la suite, CAMPBELL, BIGGARD et RUSSEL sont

amenés à réviser ce point de vue et envisagent le rôle possible d'une avitaminose B1, dont STRAUSS (1935), JOLIFFE et coll. (1936), VILLARET, JUSTIN-BESANCON et KLOTZ avaient avancé la responsabilité dans les polynévrites éthyliques.

Mais tout n'était pas clair. Bien des contradictions subsistaient :

- Pourquoi, en particulier, n'avait-on jamais constaté de cas de Gayet-Wernicke chez les Orientaux atteints de polynévrite béribérique ?

- Pourquoi nos éthyliques présentent-ils parfois des délires aigus, parfois des neuropathies périphériques et d'autres fois des encéphalopathies ?

- Pourquoi notre malade a-t-elle d'abord fait une polynévrite, puis, quelques mois plus tard, une ophtalmoplégie sans signe patent d'atteinte du neuro-ne périphérique des membres inférieurs ?

Cela n'est pas très facile à expliquer.

Toutefois, le rôle de la vitamine B1 se confirmait de plus en plus.

En 1934, TANAKA rapporte des cas de nourrissons décédés au Japon à la suite de vomissements par intolérance au lait maternel. Les lésions anatomiques étaient absolument identiques à celles de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

Sur le plan clinique, cette affection se caractérisait par des paralysies oculaires, un nystagmus, des mouvements choréo-athétosiques, une ataxie, un opisthotonos et une névrite optique. TOYODA apporta des cas de guérison rapide par la vitamine B1.

BERKWITZ et LUFKIN (1932), TIBMAN (1934) trouvent, à l'autopsie de femmes décédées après avoir présenté des vomissements incoercibles de la grossesse

se, des lésions vasculaires du tronc cérébral identiques à celles constatées dans le syndrome de Wernicke.

Sur le plan expérimental, PRICKETTS, en 1934, obtient, chez le rat et le pigeon carencés en vitamine B1, des foyers hémorragiques disséminés ou une forte congestion bilatérale et symétrique dans la protubérance annulaire, le cervelet, le bulbe, associés à des altérations cellulaires et parfois une réaction gliale proliférative ; mais il ne montre pas que ces lésions sont identiques à celles du syndrome de Gayet-Wernicke.

ALEXANDER reprend ces expériences sur les pigeons, mais en ajoutant à leur régime dépourvu en thiamine des doses assez fortes de vitamines A, B2, C et D2 ; les lésions sont alors identiques à celles de la polio-encéphalite humaine.

Si l'animal est polycarencé en toutes vitamines, le bériberi ne se complique que très rarement d'encéphalopathies. Ces lésions ne se produisent pas si l'on donne uniquement de l'aneurine. ALEXANDER admet que l'administration de fortes doses de B2, A, C, D2 doit vraisemblablement augmenter les besoins tissulaires en vitamine B1.

Ces constatations expérimentales sont confirmées par ZIMMERMAN en 1939, chez le pigeon et le chien, et par J.F. REINHART, chez le singe Rhesus.

Très remarquables et très intéressants sont les travaux de GREEN, sur la "Chastek paralysis". Certains élevages de renards et de visons furent, en effet, détruits aux Etats-Unis sans que la cause en soit aussitôt décelée. GREEN constata, chez ces animaux, le même tableau clinique et les mêmes lésions que dans le Gayet-Wernicke. Il finit par isoler, de la chair des poissons avec lesquels ils étaient nourris, une substance antagoniste de la vitamine B1 déterminant la rupture du pont méthène fragile unissant les deux noyaux cycliques pyrimidiques et thiazoliques de l'aneurine.

Un argument très important venait d'être apporté au rôle majeur de la vitamine B1.

DE WARDENER et LENNOX rapportent, en 1947, quelques cas de guérison de béribéri cérébral par de petites doses d'aneurine qui était en leur possession.

Par la suite, on allait vérifier l'efficacité étonnante de la thiamine à hautes doses dans les cas de Gayet-Wernicke, et parfois, également, constater certaines anomalies qui n'allaient pas manquer d'être l'objet de nombreux travaux et de passionnantes discussions.

La parole était donnée aux biochimistes pour qu'ils tentent d'expliquer les conséquences de l'avitaminose B1 sur le métabolisme cérébral et les raisons de cette distribution lésionnelle.

En 1921, HESS, devant la rétraction de la tête et l'opisthotonos du pigeon créés par un régime dépourvu en thiamine, rapproche ces troubles de ceux provoqués par l'empoisonnement au cyanure et envisage une perturbation des mécanismes d'oxydation. Néanmoins, beaucoup d'expériences, en particulier celles de HARRIAN et DRUMMOND (1920), utilisant les techniques anaérobies de THINBEY et des colorations appropriées d'oxydo-réduction, ne trouvent aucune différence dans l'état des tissus d'oiseaux normaux et d'oiseaux ne recevant pas de vitamine B1.

En 1929, KINNERSLEY et PETERS, se basant sur l'idée que les troubles neurologiques observés chez le pigeon ne peuvent être rapportés à une polynévrite aviaire, mais à une origine centrale, dosent les divers constituants chimiques du cerveau et trouvent des taux relativement élevés d'acide lactique laissant supposer un défaut dans une des étapes du métabolisme des hydrates de carbone.

FISCHER, en 1931, retrouve cette anomalie dans d'autres tissus. La même année, GRAVILESCU et PETERS trouvent que la consommation en oxygène d'un broyat

de cerveau de pigeon carencé en vitamine B1 en présence de glucose est plus basse que celle d'un cerveau animal normal. Par la suite, PETERS, SINCLAIR et THOMPSON (1934) apportent la conclusion que la thiamine fait probablement partie du système d'oxydation du pyruvate. En 1935, THOMPSON et JOHNSON découvrent une élévation frappante de la pyruvicémie chez les oiseaux avitaminés et, en 1936, PLATT et LU, travaillant à Shanghai, retrouvent cette élévation dans les cas de bériberi aigu avancé, alors que les valeurs sont à la limite de la normale ou seulement un peu au-dessus dans les formes chroniques.

Se basant sur ces découvertes, plusieurs auteurs essaient de créer, chez des volontaires, une avitaminose B1 expérimentale, afin de constater les troubles cliniques et biochimiques provoqués. Citons, à ce sujet, les travaux de ELSON (1935), JOLIFFE, GODHART, GENNER et CLINE (1939), ELSON, LUKENS, MONTGOMERY et JONAS (1940), WILLIAMS, MASON, WILDER et SMITH (1940), O'SHEA, ELSON et HIGLE (1942), WILLIAMS, MASON, POWER et WILDER (1943). Ces travaux montrent que la déficience en thiamine, chez l'homme, engendre des troubles mentaux très marqués, comme une tendance dépressive, de l'irritabilité, des troubles de la mémoire, un manque de concentration, mais peut également entraîner des troubles subjectifs et objectifs au niveau des nerfs périphériques des membres inférieurs : faiblesse des muscles du mollet, diminution de la sensibilité superficielle, hyperesthésie ou paresthésies, diminution ou disparition des réflexes tendineux. Certains de ces symptômes, notamment les troubles mentaux, s'améliorent rapidement grâce à la thérapeutique thiaminique ; par contre, les troubles nerveux périphériques ne répondent pas toujours aussi promptement, laissant penser que des modifications organiques irréversibles ou très légèrement réversibles sont apparues.

Sur le plan chimique, maintenant, le taux sanguin de l'acide pyruvique a toujours été trouvé élevé dans ces travaux. De plus, une diminution ou même une abolition de la sécrétion d'acide chlorhydrique a

été observée chez plusieurs volontaires, tant qu'ils étaient au régime carencé.

En Janvier 1957, M. VICTOR, M.D. BOSTON, M.D. ALTSCHULE, P.D. HOLLIDAY et coll. rapportent une série de 17 malades, porteurs d'un syndrome de Gayet-Wernicke avec ophtalmoplégie, suivis par des dosages répétés avant et après de la pyruvicémie et de la lactacidémie, que l'on compare à un lot de 17 témoins.

Chez ces témoins, les taux de pyruvicémie à jeun vont de 0,8 à 1,5 mg / 100 ml de sang, avec une moyenne de 1,3. Les taux d'acide lactique, de 4,7 à 12 mg %, avec une moyenne de 6,4. Une demi-heure après une charge en glucose, les taux d'acide pyruvique vont de 1,2 à 1,9 mg/100; avec une moyenne de 1,5. Pour l'acide lactique, de 6,1 à 21 mg %, avec une moyenne de 8,5.

Chez les malades ayant un syndrome de Wernicke, les concentrations d'acide pyruvique à jeun précédant la vitaminothérapie oscillent entre 0,8 et 3,6 mg, avec une moyenne de 2,6. Les taux d'acide lactique vont de 4 à 20,6, avec une moyenne de 12,1. Le retour à la normale de la pyruvicémie s'effectue dans tous les cas où elle était précédemment élevée, mais dans des délais variables de 24 à 72 heures.

Chez dix malades ayant reçu une injection intraveineuse de glucose avant l'administration de thiamine, la pyruvicémie s'élève dans 7 cas. Elle chute dans 2 cas sur 3, une demi-heure après l'introduction de la vitamine B1. Après plusieurs jours de traitement, si l'on refait une épreuve de charge en glucose, la pyruvicémie s'élève chez 16 malades. Le pic de la courbe est plus bas qu'avant seulement 5 fois, alors que, dans les autres cas, il est soit le même, soit plus élevé. Ces modifications de la pyruvicémie après charge en glucose ne reviennent à la normale que plusieurs semaines après la première injection de thiamine, l'amélioration biochimique ne coïncidant pas toujours avec des modifications cliniques saisissables. Plusieurs malades restent avec des séquelles neurologi-

ques importantes : nystagmus, ataxie, psychose de Korsakoff, bien que les perturbations biologiques se soient entièrement normalisées.

Par contre, dans tous les cas de ces auteurs, l'ophtalmoplégie, ainsi que les troubles de la vigilance régressent toujours rapidement, coïncidant avec un retour à la normale de la pyruvicémie à jeun, suggérant, dans ce cas, une forte corrélation entre les anomalies cliniques et biochimiques et leur réponse à la vitamine B1. Ces observations semblent analogues à celles de WORTIS et coll..

Ainsi mettait-on en évidence les perturbations du métabolisme de l'acide pyruvique dans le syndrome de Gayet-Wernicke et l'avitaminose B1 expérimentale. Ces perturbations sont également observées dans plusieurs autres affections. Nous avons cité précédemment les travaux de PLATT sur le béribéri, réalisés à Shanghai de 1933 à 1937. En 1942, BUEDING, WORTIS et STERN rapportent également le fait que les neuropathies périphériques chroniques ne s'accompagnent pas d'un taux d'acide pyruvique à jeun élevé. Par contre, les dosages sont toujours franchement anormaux après charge en glucose. Ce test fut utilisé en 1950 par JOINER, MAC ARDLE et THOMPSON, dans l'étude de 40 cas de polynévrites de différentes étiologies. Un peu plus de la moitié ont eu une pyruvicémie élevée à la 60^{me} et 90^{me} minute après l'injection de glucose, mais seulement trois d'entre eux eurent des taux significatifs. Ce qui montre que la vitamine B1, même donnée à hautes doses, n'a d'intérêt que dans un petit nombre de cas.

En 1946, PETERS et SINCLAIR, en 1947, THOMPSON et WHITTAKER démontraient que les groupes S.H. du système enzymatique de la pyruvate oxydase pouvaient être inhibés par un certain nombre de substances, en particulier les composés de l'arsenic, de l'antimoine, l'or et le mercure. Les alcaloïdes de la sanguinaire (SARKAR, 1948) et certaines huiles, utilisées dans l'Inde et responsables de l'hydropisie épidémique (WILSON et GHOSH, 1937), agiraient également de

la même façon. De ce fait, K.H.L. THOMPSON et E.T. KING classent les neuropathies périphériques en trois catégories :

- Celles qui ont un métabolisme de l'acide pyruvique normal.

- Celles qui ont un métabolisme perturbé qui se rétablit sous vitamine B1.

- Celles qui ont un métabolisme perturbé qui reste insensible à des doses massives de thiamine. Chez ces patients, il apparaît que la polynévrite n'est pas due à un manque de thiamine, mais doit être rapportée à une autre cause, comme l'inhibition des groupements S.H..

Une élévation de la pyruvicémie est également signalée par ailleurs, soit spontanément, soit après charge en glucose :

- dans les affections hépatiques sévères,
- chez l'alcoolique dénutri,
- dans l'intoxication barbiturique,
- lors de l'exercice et des pyrexies prononcées,
- lors de la décharge adrénalinique par la médullo-surrénale,
- lors de l'anorexie et de l'hypoxie,
- au cours du diabète, etc...

Les travaux de PETERS et coll. auraient démontré que la vitamine B1 était probablement le coenzyme de la carboxylase qui assure la décarboxylation des acides alpha-cétoniques (pyruvique et alpha-céto-glutarique) ; LOHMAN et SHUSTER, de leur côté, devaient montrer que la thiamine n'agit pas directement sous sa forme libre, mais sous forme de thiamine pyrophosphate.

D'autres travaux, réalisés par HORECKER et SHYMAKITS (1953), PACHER, DE LA HABA et LEDER (1953), WOLFE, BRIN et DAVIDSON (1956), BRIN, TAI et OSTASHEVA (1959-1960), BRIN (1963-1964), permirent d'apporter la conclusion que la thiamine jouait également un

rôle dans le cycle des pentoses phosphates, servant de coenzyme à la transcétolase qui transforme le xylulose-5-phosphate en phospho-3-glycéraldéhyde, le ribose-5-phosphate en cédo-heptulose-7-phosphate, l'érythrose-4-phosphate en fructose-6-phosphate.

Depuis, il est apparu que, dans l'avitaminose B1, une lésion biochimique apparaissait dans le métabolisme des pentoses bien avant celui de l'acide pyruvique.

Des expériences furent pratiquées sur des volontaires (BRIN, VINCENT, WATSON, 1962 ; BRIN, 1962-1963) recevant des régimes ne contenant que 200 mug de vitamine B1 par 24 heures, pendant 21 jours. Le dixième jour, l'excrétion de thiamine devenait pratiquement nulle. Le métabolisme de l'acide pyruvique n'était pas modifié avant le 18-21^{me} jour. Par contre, l'activité de la transcétolase érythrocytaire diminuait de façon progressive, tout au long de l'expérience, devenant de 15 % inférieure à la normale le 10^{me} jour. Dans les cas de syndrome de Gayet-Wernicke qui ont pu être suivis, l'activité transcétolase perturbée s'est rétablie moins de deux heures après l'injection de thiamine, l'ophtalmoplégie se corrigeant dans le même temps ou 1 à 2 heures plus tard, suggérant, là encore, une forte corrélation biochimico-clinique.

Une diminution de l'activité transcétolase a été également notée (HARD, BRIN, FALLOON, 1966) au bout de quatre jours de jeûne, chez des obèses.

Il ressort de tous ces faits que le stock thiaminique de l'homme s'effondre très rapidement et que le test le plus sensible pour évaluer cette déplétion serait la mesure de l'activité transcétolase des globules rouges, bien avant que n'apparaissent les signes cliniques et la perturbation du métabolisme de l'acide pyruvique.

Des expériences avec des doses croissantes d'oxythiamine et de pyrithiamine, qui sont des antagonis-

tes de la thiamine par analogie chimique, confirment ces données.

Ainsi mettait-on en évidence les perturbations profondes entraînées par l'avitaminose B1, tant en ce qui concerne la décarboxylation des acides alpha-céto-niques que les processus de trans-cétolisation du shunt des pentoses phosphates. Mais ces découvertes, si elles élucidaient le rôle de la vitamine B1 dans certains processus métaboliques, n'expliquaient nullement la raison des signes neurologiques observés.

Nous avons vu que PETERS et coll. avaient montré que la consommation d'oxygène d'un broyat de cerveau d'animal privé de vitamine était plus basse que celle d'un broyat de cerveau d'animal normal, ceci coïncidant avec une diminution du métabolisme de l'acide pyruvique mesuré à partir de l'oxygène consommé, du CO2, de l'acétate, du lactate et du citrate produits. Ces perturbations chimiques s'accompagnent de signes neurologiques, et en particulier chez le pigeon, de la rétraction de la tête et de l'opisthotonos. Dès que ces manifestations apparaissent, une dose adéquate de thiamine les supprime en 15 à 30 minutes. Dans ce cas, aucune lésion n'est apparue au niveau du cerveau.

Mais d'autres travaux montrèrent que la relation entre les perturbations métaboliques et les signes neurologiques était, en fait, beaucoup plus complexe qu'on avait pu l'imaginer. GUBLER en particulier, en 1961, ne trouve aucune diminution des fonctions de la pyruvate et de l'alpha-céto-glutarate oxydase dans le broyat de cerveau de rat privé de thiamine et, en 1963, LOFLAND et coll. montrent que, bien que la chute de la pyruvicémie soit similaire chez deux lots de pigeons carencés en vitamine, de race différente, aucune modification ne se produit dans l'activité transcétolasique cérébrale de chacun de ces deux lots, dont un seul d'ailleurs eut des troubles neurologiques.

Ceci conduisit VON MURALT, en 1962, à envisager

le rôle de la vitamine B1 dans la conduction nerveuse. De nombreuses recherches apportèrent la conclusion qu'au niveau des nerfs, la vitamine B1 n'agissait pas par l'intermédiaire d'une action enzymatique, mais directement dans le transport ionique. Des arguments à cette hypothèse étaient apportés par NACHMANSOHN et STEINBACH (1942), SJOSTRAND (1946) qui avaient localisé la thiamine au niveau de la membrane nerveuse et non au niveau de l'axoplasme ; par HOFFMAN, ECKERT et MOBEUS (1964) qui avaient trouvé que le T.P.P. formait des complexes avec le sodium, le potassium et le calcium ; et par COOPER et KALYAMPUR qui avaient constaté que la vitamine pouvait être rapidement phosphorylée et déphosphorylée par le système nerveux.

Des recherches très intéressantes ont également été menées avec un certain nombre d'antagonistes de la thiamine. Certaines antithiamines sont, en effet, connues depuis plusieurs années, et même récemment de nouvelles ont été découvertes, comme l'amprolium (OTT, DICKINSON et VAN DER STINE, 1960) et la déaminothiamine (SCHELLENBERGER, MODEL, 1964). Les plus étudiées ont été la pyrithiamine et l'oxythiamine. Lorsque l'on donne ces composés aux animaux, leur croissance est inhibée et un certain nombre d'effets sont observés qui sont également ceux de la déficience thiaminique. Ce sont de vrais anti-métabolites. Ces effets peuvent être supprimés en augmentant la dose de thiamine ajoutée à ces antagonistes (WOODLEY et WHITE, 1943 ; DANIEL et NORRIS, 1949 ; PROHMAN et DAY, 1949 ; CERECEDO, SOODAK et EUSEBI, 1961 ; GURTNER, 1961). Les effets de la pyrithiamine et de l'oxythiamine sur les animaux sont tout à fait différents. Après la pyrithiamine, des symptômes de polynévrites sont fréquents ; après l'oxythiamine, ils sont rares et il faut une plus grande quantité de cet antagoniste pour provoquer la mort.

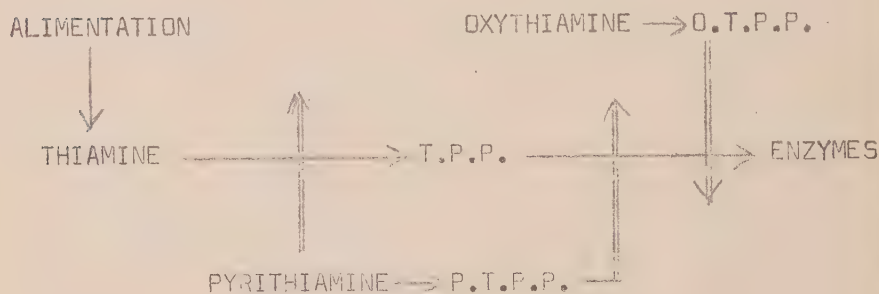
COMPARAISON
DE L'ACTION DE LA PYRITHIAMINE ET DE L'OXYTHIAMINE
(D'après Elizabeth P. STEYN-PARVÉ)

EFFET	P.T.	O.T.
Disparition du T.P.P. des tissus	++	(+)
Symptômes polynévritiques	++	-
Bradycardie	-	+
Augmentation de l'excrétion urinaire de thiamine	++	(+)
Elévation de la pyruvicémie	(+)	++
Pénétration dans le cerveau	+	-
Inhibition de la thiaminokinase	++	-
Compétition avec le T.P.P. par l'ester pyrophosphate	+	++

++ = Effet très important
+ = Effet positif
(+) = Effet minime ou irrégulier
- = Effet négatif.

Comme GURTNER (1961) l'a remarqué, on a l'impression que chacun de ces antagonistes provoque une partie du syndrome de l'avitaminose B1, donnant ensemble l'image totale de celle qui est observée après que la thiamine soit écartée du régime. La pyrithiamine, qui seule produit des convulsions, provoque une chute de l'oxydation des pyruvates dans tous les tissus, y compris le cerveau, tandis que l'oxydation de l'acide alpha-céto-glutarique est seulement diminuée de façon significative dans le cerveau et le rein. Ces modifications ne sont pas observées avec l'oxythiamine.

Le schéma général d'action de ces antagonistes de la thiamine serait le suivant (d'après STEYN-PARVE) :



Ces travaux sur ces antagonistes, pour intéressants qu'ils soient, n'ont apporté en fait que peu de choses nouvelles à ce qui était déjà connu. Ils ont cependant, à leur façon, amené des arguments aux rapports existants entre les troubles neurologiques et l'avitaminose B1. Les perturbations que chacun d'eux entraîne rejoignent les contradictions de la pathologie.

Pour nous résumer, nous pouvons dégager, de tous ces faits et expériences, ainsi que de beaucoup d'autres que nous ne pouvons malheureusement pas citer ici, les principales caractéristiques suivantes :

- 1)- La vitamine B1 joue un rôle certain dans le métabolisme hydrocarboné et peut-être dans la conduction nerveuse.
- 2)- Le dosage de la pyruvicémie à jeun est un bon test de déficit thiaminique global de l'organisme ; une pyruvicémie provoquée après charge en glucose décèle les formes latentes.

3)- Au niveau du cerveau, les mécanismes de décarboxylation semblent atteints plus tardivement qu'au niveau des autres organes, la vitamine B1 s'y éliminant plus difficilement.

4)- L'activité transcétolase apparaît beaucoup plus facilement et plus rapidement touchée que la décarboxylation des acides alpha-cétoniques.

5)- Cependant, lorsque les premiers signes cliniques apparaissent, le métabolisme de l'acide pyruvique est déjà diminué, de façon peu importante peut-être, mais tout de même suffisant quand on connaît l'importance primordiale du glucose pour le cerveau.

Essayons maintenant de voir si ces perturbations enzymatiques sont plus importantes au niveau des parties du système nerveux touchées préférentiellement dans le syndrome de Gayet-Wernicke.

ESSAI D'ÉTABLISSEMENT D'UNE CARTE ENZYMATIQUE DU SYSTÈME NERVEUX

En 1934, PETERS avait déjà trouvé que l'activité de la carboxylase était principalement diminuée dans les couches optiques et les parties basses du cerveau de pigeon en opisthotonos.

En 1962, DREYFUS et MONIZ réussirent à développer une microméthode pour mesurer l'activité transcétolase de petits échantillons de cerveau prélevés chez le rat. Leurs travaux montrèrent que cette activité varie considérablement d'un endroit à l'autre du système nerveux, étant plus basse en particulier dans le cortex cérébral que dans la moelle épinière et le nerf sciatique. Les mêmes dosages furent pratiqués à deux stades de la déficience thiaminique : le stade

asymptomatique et le stade ataxique. Au stade asymptomatique, les animaux avaient perdu du poids et les taux de thiamine tissulaire étaient descendus à 50 % de la normale. Au stade ataxique, ils étaient tombés à moins de 20 %. On nota que la région qui montrait une chute plus importante de l'activité transcétolase était celle des noyaux tegmentaux, celle-là même qui, chez le rat, avait les lésions les plus caractéristiques. Même avant que les signes neurologiques apparaissent, les noyaux tegmentaux avaient déjà perdu 40 % de leur activité enzymatique originelle. Cependant, des manifestations anatomiques irréversibles ne semblent se produire que lorsqu'elle s'abaisse à 50 % et que la thiamine cérébrale tombe à moins de 20 % de la normale.

L'activité de la transcétolase du cerveau de rat apparaît plus grande dans les fibres myélinisées et les racines nerveuses que dans les masses nucléaires ou les agrégats cellulaires. Chez l'homme, elle semble être plus importante au niveau de la substance blanche que dans le cortex cérébral. D'autre part, COLLINS, VICTOR et ADAMS ont, en 1961, découvert la très grande activité transcétolase des corps mamilaires de l'homme normal.

D'un autre côté, DREYFUS et HAUSER ont, en 1965, étudié les variations de la décarboxylation de l'acide pyruvique sur un certain nombre de prélèvements. Ils ont trouvé que, dans le cerveau normal, l'activité enzymatique était plus importante dans les régions riches en neurones, comme les cortex cérébral et cérébelleux, et qu'elle était plus basse dans la moelle que dans le cerveau. A un stade avancé, celui de l'ataxie, elle baisse de façon très modérée uniquement au niveau du tronc cérébral. Par contre, à ce même stade, elle est déjà très fortement touchée au niveau du coeur, du foie et des reins.

Se basant sur le fait qu'il a observé une activité transcétolase particulièrement intense dans les glioblastomes, les astrocytomes et les oligodendrio-gliomes prélevés au cours d'interventions

DISTRIBUTION DE L'ACTIVITÉ TRANSCÉTOLASIQUE DANS LE SYSTÈME NERVEUX
DU RAT NORMAL ET PRIVÉ DE THIAMINE

(D'après Pierre M. DREYFUS)

	ANIMAL NORMAL	STADE ASYMPTOMATIQUE	STADE ATAXIQUE
	(moyenne)	(Sédoheptulose-7-phosphate formé en μmoles/gramme de matière sèche/heure)	
Noyau caudé	107,6	87,9	61,9
Cortex	97,9	104,5	58,0
Thalamus latéral	121,9	85,3	61,9
Thalamus médian	114,4	89,9	75,4
Noyaux tegmentaux latéraux du pont	165,3	99,0	58,7
Vermis	151,1	99,5	61,0
Base du pont	176,2	121,4	76,8
Hémisphères cérébelleux	139,1	98,2	64,6
Cerveau total	131,1		
Substance blanche de la moelle épinière	177,5		

chirurgicales, P.M. DREYFUS pense que, pendant la déplétion thiaminique progressive, il se produit une réduction de l'activité de la transcétolase dans les cellules gliales entraînant des modifications histologiques irréversibles dans certaines parties du système nerveux central, comme les noyaux tegmentaux latéraux du pont chez le rat et les corps mamillaires chez l'homme.

Tous ces travaux sur le rôle de la vitamine B1 dans certains processus enzymatiques et dans la conduction nerveuse sont très importants et apportent un éclairage nouveau à la compréhension des troubles neurologiques observés dans le syndrome de Gayet-Wernicke. Mais bien des inconnues subsistent encore. Comment, en particulier, expliquer les si grandes variations à la fois du tableau clinique et des lésions anatomopathologiques d'un cas à l'autre ?

"Sur le plan histologique, nous disent J. DELAY, G. BOUDIN et coll., le type de lésions élémentaires n'est pas univoque ; certains cas montrent une prépondérance de lésions glio-vasculaires, d'autres une atteinte purement neuronale ; la plupart, enfin, un mélange de lésions glio-vasculaires et neuronales parfois superposées, le plus souvent isolées dans des formations différentes. La diversité de ces types de lésions élémentaires, selon les cas et selon les formations considérées dans un même cas, est probablement en relation avec des facteurs multiples, bien soulignés par SCHWOB, GRUNER et coll.. C'est ainsi que doivent jouer, d'une part le type global ou dissocié de la carence vitaminique, son intensité, son installation brusque ou progressive, son temps d'action, et, d'autre part le mode de réaction des divers noyaux dont la sensibilité à la carence est probablement inégale et varie peut-être, pour un même noyau, selon d'autres paramètres, comme par exemple l'âge des malades. Cette inégalité réactionnelle peut dépendre en partie de modes respiratoires enzymatiques différents. ...".

DISTRIBUTION DE L'ACTIVITÉ DE LA PYRUVATE DÉCARBOXYLASE
DANS LE SYSTÈME NERVEUX ET LES ORGANES DE RATS NORMAUX ET PRIVÉS DE THIAMINE
(D'après M. DREYFUS)

Pyruvate décarboxylé (μ-moles / gramme de protéines et par heure)		
	<u>Contrôle</u>	<u>Stade ataxique</u>
Cortex	0,57 ± 0,08 (12)	0,58 ± 0,10
Cervelet	0,60 ± 0,09	0,54 ± 0,06
Tronc cérébral	0,52 ± 0,05	0,53 ± 0,12
Moelle épinière	0,34 ± 0,08	0,35 ± 0,12
Coeur	0,48 ± 0,06	0,23 ± 0,03
Reins	0,64 ± 0,07	0,32 ± 0,10
Foie	0,53 ± 0,05	0,24 ± 0,05
		0,27 ± 0,01
		0,14 ± 0,01
		0,29 ± 0,05
		0,39 ± 0,04
		0,49 ± 0,13
		0,51 ± 0,08

Comment expliquer, en effet, l'inconstance de certains signes, comme l'ophtalmoplégie ?

Comment expliquer que les troubles oculaires puissent apparaître en premier et de façon isolée, comme dans notre observation ?

Comment expliquer enfin les séquelles observées chez certains malades et pas chez d'autres, séquelles qui concernent pratiquement toujours les facultés de mémoire et jamais la motilité oculaire ?

Il semble y avoir toute une gamme de réactions au déficit thiaminique qui, jusqu'à présent, n'a guère reçu d'explications.

DIAGNOSTIC DES PARALYSIES OCULAIRES ISOLÉES DU SYNDROME DE GAYET-WERNICKE

Le diagnostic positif, tout d'abord, repose sur un certain nombre de caractéristiques. Le mode de survenue des troubles est assez évocateur. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'éthyliques^{chroniques} ayant un régime alimentaire fortement déséquilibré à l'avantage des glucides. L'éthanol réclamant de la thiamine pour son métabolisme, une charge en glucose augmente encore les besoins de l'organisme. Mais cela serait une grande erreur que de ne pas y penser dans tous les autres cas, similaires en ce qu'ils entraînent des troubles nutritionnels profonds :

- les vomissements gravidiques ;
- les vomissements de malades sous antabuse continuant à absorber de l'alcool ;
- les vomissements d'autres natures suffisamment prolongés ;
- les gastrectomies ou atteintes gastriques importantes par gastrite chronique ou processus néoplasique ;
- les cures d'amaigrissement chez les obèses ;
- etc...

Comme nous avons pu le constater, l'ophtalmoplégie est souvent précédée par de l'anorexie, des céphalées, des troubles caractériels pendant une période plus ou moins longue.

Les paralysies oculaires ne sont pas toujours caractéristiques. L'atteinte semble prédominer sur le territoire du VI, mais le III n'est pas épargné, souvent de façon dissociée. La gêne visuelle et la diplopie sont les principaux signes subjectifs. Les malades signalent également d'autres troubles comme :

- une photophobie,
- une douleur oculaire,
- l'impression d'avoir l'oeil "gelé".

L'atteinte est bilatérale, mais parfois de façon asymétrique. Rappelons que les formes modérées peuvent être décelées par l'épreuve proposée par DE WARDENER et LENNOX et par l'examen au verre rouge (LANCASTER).

A ces paralysies oculaires, s'associent souvent un nystagmus vertical ou horizontal et des modifications pupillaires à type de myosis, sans perturbations, le plus souvent, des réflexes photomoteurs et de convergence.

L'évolution de l'ophtalmoplégie est assez rapide et se confirme en l'espace de quelques jours.

Fait important, même si les premiers jours elle est pratiquement isolée, rapidement apparaissent d'autres signes très évocateurs :

- petits troubles de la mémoire,
- diminution de l'activité psychomotrice et de l'attention,
- marche moins facile, un peu hésitante et zygzagante.

Ces troubles sont assez évocateurs d'un début de syndrome de Gayet-Warnicke et risquent de devenir plus graves si l'on n'applique pas immédiatement la thérapeutique qui s'impose.

La vitamine B1 à hautes doses par voie parentérale fait, en effet, régresser considérablement cette ophtalmoplégie en l'espace de quelques heures.

Le déficit thiaminique peut être vérifié par un certain nombre de tests :

1/- Rappelons, tout d'abord, le dosage de la pyruvicémie à jeun (J.F. BURI, P. OUDEA et E. SHULER) :

a)- Technique :

Le dosage classique, colorimétrique (FRIEDMAN et HAUGEN) est en fait celui de plusieurs acides alpha-cétoniques sous forme d'hydrazone.

Le dosage enzymatique est plus rapide et plus spécifique et consiste en la transformation de l'acide pyruvique en acide lactique en présence de lactico-déhydrogénase et de D.P.N.H., dont on mesure l'oxydation en D.P.N. (C'est la méthode que nous avons employée.).

b)- Conditions de prélèvement :

Le sang est prélevé à jeun, sans garrot, sur défécant (acide perchlorique) et placé immédiatement dans la glace. Le dosage doit être effectué dans 1'heure qui suit.

c)- Résultats normaux :

- Méthode colorimétrique : 8 ± 2 mg/litre.
- Méthode enzymatique : 6 ± 2 mg/litre.

On retient comme anormales les valeurs supérieures à 15 mg/litre pour la méthode colorimétrique et 10 mg/litre pour la méthode enzymatique.

La pyruvicémie à jeun revient rapidement à la normale sous vitamine B1 à fortes doses, mais le métabolisme glucidique n'en est pas pour autant parfait. On peut s'en convaincre en faisant :

2/- Une épreuve de pyruvicémie provoquée.

On fait des dosages une heure, une heure

trente et trois heures après ingestion de 50 g de glucose. La pyruvicémie s'élève peu par rapport aux dosages témoins chez le sujet normal, alors qu'elle monte à des taux très élevés chez le sujet qui n'est pas encore tout à fait guéri.

Le dosage de la pyruvicémie est un des meilleurs tests pour évaluer le déficit en vitamine B1 de l'organisme tout entier, mais il n'y a pas toujours une parfaite corrélation entre l'importance des troubles neurologiques et les chiffres observés.

Rappelons que l'on note une augmentation dans toutes les affections augmentant le catabolisme glucidique : hyperpyrexie, augmentation de la sécrétion d'adrénaline, dans les atteintes hépatiques sévères, le diabète, les cardiopathies décompensées, etc...

D'autres épreuves explorant le rôle de la vitamine B1 dans le cycle des pentoses ne sont pas encore entrées dans la pratique courante ; citons l'augmentation des pentoses érythrocytaires et la diminution de l'activité transcétolase des globules rouges, troubles précoces du déficit thiaminique.

D'autres carences thiaminiques peuvent être présentes dans le syndrome de Gayet-Wernicke, sans avoir l'importance de l'avitaminose B1 :

- le déficit en B6 pourra être décelé grâce à l'élévation de l'acide xanthurénique dans l'épreuve de surcharge en tryptophane ;

- celui en vitamine PP par l'hyperporphyrinurie.

Citons également les carences possibles en vitamines B2 et B12.

L'électro-encéphalogramme n'est que d'un appoint modéré. Il ne montre, dans la forme aiguë, que des signes de souffrance cérébrale assez peu caractéristiques : tracé plat désorganisé, surchargé d'ondes lentes par bouffées hypersynchrones ou irrégulières

ou parfois de longues bouffées de rythme delta monomorphe.

L'examen du fond d'oeil peut révéler un léger oedème papillaire et de petites suffusions hémorragiques en flammèches, comparables, au niveau de la rétine, à celles que l'examen anatomique décèle dans le tronc cérébral.

Le liquide céphalo-rachidien est habituellement normal, bien qu'une légère hyperalbuminose, sans hypercytose, soit parfois trouvée.

L'anémie hypo ou hyperchrome en rapport avec la carence polyvitaminique est d'observation assez courante et réagit relativement bien à la thérapeutique.

Citons, pour terminer, la fréquence des signes latents de polynévrite décelés par les explorations électriques et la quasi-constance de l'hypochlorhydrie gastrique.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'OPHTALMOPLÉGIE ISOLÉE DU SYNDROME DE GAYET-WERNICKE

Il se posera avec toutes les autres causes de paralysie oculaire.

Devant un ptosis, il faudra éliminer :

- le ptosis sympathique isolé ou simple élément du syndrome de Claude Bernard - Horner ;

- le ptosis par atteinte du III, isolé ou simple élément de la paralysie plus ou moins complète de ce nerf dont on connaît les dissociations fréquentes et capricieuses ;

- le ptosis congénital ;

- le ptosis de la myasthénie.

Devant une atteinte isolée du III, il faudra éliminer (P. AUGUSTIN) :

a- Un traumatisme crânien entraînant la compression du III par hématome extra-dural ou sous-dural chronique.

b- Un traumatisme orbitaire.

c- Un anévrysme carotidien, de l'hexagone de Willis ou vertébro-basilaire.

d- Un accident ischémique du tronc cérébral donnant souvent lieu à des syndromes alternes (syndromes de Weber, de Benedikt, du noyau rouge).

e- Une tumeur intra-crânienne.

f- La sclérose en plaques, où l'atteinte du III est caractéristique par sa tendance régressive, récidivante et son association fréquente à une névrite optique rétro-bulbaire.

g- Le diabète.

h- Les encéphalites : encéphalite léthargique de Von Economo, encéphalites virales épidémiques, des fièvres éruptives, le zona ophtalmique, les formes hautes de la maladie de Heine-Médin réalisant une polio-encéphalite avec régression complète de la paralysie du III si le malade survit.

i- Certaines méningo-encéphalites vraisemblablement virales.

j- Certaines polyradiculonévrites de type Guillain-Barré.

k- Certaines toxi-infections : diphtérie, botulisme, tétanos.

l- Les méningites tuberculeuses et purulentes, les sinusites ethmoïdales postérieures.

m- La syphilis.

n- Certaines intoxications : plomb, trichloréthylène, ergot de seigle, thalium, hydantoïnes.

o- Le syndrome de Bielschowsky : ophtalmoplégie externe, récidivante, isolée, intéressant essentiellement les muscles innervés par le III, survenant par accès de quelques jours et se répétant à intervalles imprévisibles, alternant d'un côté à l'autre de façon capricieuse.

p- Certaines migraines ophtalmiques peuvent s'accompagner de paralysies du moteur oculaire commun, souvent incomplètes, limitées à la diplopie, régressant spontanément en l'espace de quelques heures ou quelques jours.

Enfin, 10 à 20 % des paralysies isolées du III ne révèlent pas leur cause, malgré les recherches neuro-ophtalmologiques les plus poussées.

Devant une atteinte isolée du VI, on devra évoquer certaines causes déjà exposées pour le III : traumatiques, vasculaires, infectieuses, toxiques, métaboliques, etc...

Signalons seulement :

- le syndrome paratrigéminal, intéressant le V et le VI ;
- le syndrome de Gradenigo par fracture ou otite au voisinage du rocher ;
- le syndrome de Millard-Gubler, avec atteinte du VII et hémiplégie croisée ;
- les tumeurs de la petite aile du sphénoïde ;
- les lésions de la fente sphénoïdale.

Enfin, c'est un lieu commun d'évoquer la facilité avec laquelle le VI, nerf sensible à l'extrême, se paralyse dès que le liquide céphalo-rachidien subit une modification, soit dans sa tension (hyperten-

sion intra-crânienne), soit dans sa composition (rachianesthésie, diabète). Le siège superficiel du VI sous l'épendyme du IV^{me} ventricule et ses rapports avec l'angle ponto-cérébelleux expliquent sa vulnérabilité.

L'atteinte isolée du IV n'est pas décelable objectivement. Subjectivement, la diplopie est homonyme, verticale, oblique, maxima dans le regard en bas et en dedans. Ce nerf semble aussi sensible que le VI.

Parmi les causes déjà citées, beaucoup peuvent être responsables du tableau de l'ophtalmoplégie totale, bilatérale. Signalons à nouveau : le botulisme, la poliomyélite antérieure aiguë, certaines encéphalites ou méningo-encéphalites virales, l'encéphalite épidémique de Von Economo, la rage, la maladie de Borna du cheval, le tabès, la sclérose en plaques, les tumeurs de la base, la myasthénie.

Citons également, bien qu'elle soit exceptionnelle, l'ophtalmoplégie congénitale.

Mais c'est surtout l'ophtalmoplégie nucléaire progressive qui retiendra notre attention.

Cette affection survient en général entre 30 et 40 ans, mais parfois plus tard.

Le début est lent et insidieux; le ptosis ou la diplopie apparaissent les premiers. Peu à peu, les paralysies s'accroissent et gagnent sans aucun ordre les différents muscles de l'oeil.

A la période d'état, les malades ont un faciès bien spécial, décrit par HUTCHINSON, avec paupières abaissées et sourcils relevés, la tête étant renversée en arrière pour mieux distinguer les objets; le mouvement peut être ralenti ou s'effectuer par secousses nystagmiformes. La pupille est modérément dilatée; les réactions à la lumière sont abolies ou paresseuses.

L'évolution est lente et capricieuse, l'ophtalmoplégie interne pouvant suivre ou précéder l'externe, les noyaux du moteur oculaire commun, du pathétique et du moteur oculaire externe étant frappés sans aucun ordre.

La majorité des auteurs rapportent cette affection à une origine myopathique.

Il convient, pour terminer, de brosser le diagnostic différentiel de l'atteinte des mouvements associés de l'oeil, signalés dans certaines observations de Gayet-Wernicke.

La paralysie de la verticalité du regard, et en particulier de l'élévation qui est l'élément essentiel du syndrome de Parinaud, traduit une lésion tumorale, infectieuse ou vasculaire de la région haute de la calotte pédonculaire au niveau des tubercules quadrijumeaux antérieurs et de la commissure blanche, postérieure.

La paralysie de la latéralité est due à une lésion vasculaire, infectieuse, tumorale de la calotte protubérantielle qui détruit le faisceau longitudinal postérieur dans le voisinage du VI, expliquant l'association possible à une paralysie oculo-motrice de la VII^{me} paire. Associées à une hémiplégie, ces paralysies de la latéralité réalisent les divers syndromes de Foville.

Les atteintes corticales donnent plus volontiers une déviation conjuguée de la tête et des yeux.

T R A I T E M E N T

Le traitement de l'ophtalmoplégie isolée relève, comme le syndrome de Gayet-Wernicke au complet, de la vitamine B1. Celle-ci doit être, du moins pendant une période de 10 à 15 jours, administrée par voie intra-musculaire, à cause des troubles digestifs fréquents des malades et de l'irrégularité de l'absorption intestinale, à des doses relativement fortes, variant de 0,5 à 1 gramme par 24 heures. Par la suite, on prendra le relais par la voie orale, en utilisant le chlorhydrate de thiamine ou, mieux, certains de ses dérivés comme la dithiopropyl-thiamine, obtenue par FUJARAWA et coll., dont DE SEZE, LITCHWITZ et coll. ont montré la meilleure absorption en trouvant des taux sanguins de thiamine et de carboxylase beaucoup plus élevés qu'avec la thiamine.

La vitamine B1 représente la thérapeutique spécifique, et l'on peut dire unique, de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. L'histoire en est assez récente et liée au concept même de vitamines et de maladies par carence.

Tout commence vers les années 1900, à Batavia, où EIJKMANN reproduit le béribéri chez les oiseaux en les nourrissant exclusivement de riz "poli", c'est-à-dire débarrassé de sa cuticule. Les troubles sont réversibles et curables, en ajoutant au même régime cette dite cuticule. Les recherches chimiques n'aboutissent que dix ans plus tard, vers 1910-1914. Casimir FUNK obtient, à partir du son de riz, une base organique capable de prévenir et de guérir les polynévrites, à la dose de quelques milligrammes ;

puis, à partir de la levure de bière, un corps similaire au sein duquel est identifiée une base pyrimidique. Ce principe, hydrosoluble, reçoit le nom de "vitamine B".

Par la suite, grâce aux travaux de SEIDELL aux Etats-Unis, et de Mme RANDOIN en France, ce groupe B est séparé, en 1926, en une fraction thermolabile renfermant l'activité antinévritique, qui reçoit le nom de vitamine B1, et un groupe vitaminique B2 thermostable, qui s'avère comprendre la riboflavine, mais encore de nombreux autres biocatalyseurs.

En 1927, JANSEN et DONATH, dans le laboratoire d'EIJKMANN, à Batavia, isolent du son de riz du chlorhydrate de vitamine B1 cristallisé, et lui donnent le nom d'aneurine, dont WILLIAMS et TODD réussissent, en 1936, à faire la synthèse.

La molécule de thiamine comprend deux noyaux : l'un pyrimidique, méthylé en 2 et aminé en 6, l'autre thiazolique, porteur d'une chaîne éthanolique en 5. Tous deux sont réunis par un - CH₂ - intermédiaire. La forme biologiquement active est représentée par l'ester pyrophosphorique, c'est-à-dire par le pyrophosphate de thiamine, mais certains se demandent si la faible partie de thiamine libre restante n'aurait pas un rôle à part.

Les premières applications thérapeutiques au syndrome de Gayet-Wernicke datent, nous l'avons vu, du moins en France, de 1948. Depuis, son succès éclatant a été confirmé d'année en année. La vitamine B1 a un effet bien souvent spectaculaire sur l'ophtalmoplégie et sur les troubles de la vigilance. L'anorexie se corrige en même temps que la sécrétion gastrique redevient normale. Les malades deviennent plus alertes et communicatifs. Cependant, ataxie, troubles de mémoire, nystagmus semblent persister un peu plus longtemps. Parfois même, et c'est encore assez fréquent, peut apparaître un syndrome de Korsakoff, sur lequel un traitement d'aneurine, prolongé pendant de longs mois, ne donne que rarement un résultat posi-

tif.

La vitamine B1 , nous l'avons dit, est le traitement spécifique de ce genre d'encéphalopathie. Il ne faut pas oublier cependant que d'autres carences vitaminiques sont pratiquement constantes, comme peuvent l'attester les épreuves mettant en évidence la perturbation du métabolisme du tryptophane dans l'avitaminose B6 et B2, et l'hyperporphyrinurie dans l'avitaminose PP. Les troubles psychiques de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke s'apparentent beaucoup à ceux de la pellagre, mais l'acide nicotinique, loin de les faire disparaître, favoriserait plutôt leur aggravation. Répétons-le encore, la vitamine B1, et la vitamine B1 seule, vient à bout des troubles neuro-psychiques. L'anémie, fréquente, serait par contre plus-facilement corrigée par la vitamine B6 ou la vitamine B12.

Il convient maintenant, pour terminer, d'ébaucher quelques règles prophylactiques essentielles.

La thiamine existe dans tous les tissus animaux ou végétaux, ainsi que dans les micro-organismes. Mais la levure de bière, le son de riz, le germe de blé en sont les plus richement pourvus. Les animaux ne savent pas en opérer la biosynthèse; la vitamine B1 provient donc obligatoirement pour sa plus grande part de l'alimentation et, pour une part difficile à évaluer, mais en tout cas insuffisante, d'une synthèse plus ou moins partielle relevant de la flore intestinale.

Toutes choses égales quant à la ration alimentaire, à la dépense énergétique, à l'âge, on admet que les besoins moyens de l'homme sont de 0,5 à 3 mg par jour, soit sensiblement un µgramme par gramme de glucide ingéré. C'est dire l'importance d'une diététique équilibrée comprenant, entre autres, sa part de végétaux crus et de fruits.

C'est une vitamine hydrosoluble, thermosensible, dénaturée à 100°, et ce d'autant plus rapidement que le milieu est aqueux et alcalin; ce qui fait qu'elle est complètement détruite lors de la cuisson des aliments ou de la stérilisation des conserves.

Lorsqu'elle est absente du régime, son élimination tissulaire se fait assez lentement, en 10 à 30 jours, foie, coeur, reins, muscles la perdant bien avant le cerveau qui, de son côté, en souffre plus facilement, la dégradation du glucose étant la seule source de son énergie.

Toutes ces notions ne devraient pas être oubliées lorsque l'on fait des réanimations un tant soit peu prolongées à l'aide de solutions glucosées, chez les grands dénutris, les vomisseurs, les obèses anéantis par un régime trop sévère.

Il ne faudrait pas omettre également de prescrire systématiquement des vitamines du groupe B à tout éthylique récalcitrant qui refuse la cure de désintoxication ou tout autre conseil de prudence. Se méfier également du malade sous antabuse qui continue à boire et qui vomit.

Ainsi pourra-t-on éviter, dans une certaine mesure, l'apparition de ce terrible tableau que constitue l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke qui, pour avoir bénéficié de l'arme redoutable que constitue la vitamine B1, n'en comporte pas moins parfois de malheureuses séquelles.

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons ici un cas d'ophtalmoplégie quasi totale, bilatérale, isolée, confondue au départ avec une ophtalmoplégie nucléaire progressive, et que nous avons par la suite rattachée au syndrome de Gayet-Wernicke devant :

- le terrain alcoolique, l'anorexie élective pour les viandes et les graisses ;

- l'apparition, au troisième jour d'hospitalisation, d'une légère ataxie et d'un ralentissement psychomoteur modéré, sans troubles de mémoire ni désorientation ;

- une pyruvicémie à jeun élevée ;

- la rapidité relative d'évolution avec paralysie oculaire complète réalisée en l'espace de quatre jours.

La vitaminothérapie B1 à fortes doses par voie parentérale est venue confirmer notre diagnostic par l'amélioration franche des troubles moins de quinze heures après la première injection, tout ne se normalisant cependant qu'au bout d'une huitaine de jours.

Nous n'avons pas constaté de neuropathie périphérique associée ; par contre, il existait une hypochlorhydrie gastrique et une perturbation de l'épreuve de charge en tryptophane : anomalies fréquentes chez ce genre de malades.

Cette observation n'est pas isolée. Nous en

avons retrouvé plusieurs dans la littérature où les paralysies oculaires avaient constitué, là aussi, le principal signe révélateur de l'affection.

L'ophtalmoplégie, rarement complète, il est vrai, est souvent très sensible au traitement vitaminique. Sa régression s'effectue rapidement et sans séquelles.

La rareté de l'atteinte anatomique des noyaux des nerfs moteurs de l'oeil s'accorde bien avec l'impression que l'on a de la nature souvent purement biochimique des lésions.

Les recherches très intéressantes qui ont eu lieu ces derniers temps sur le bérubéri, la "chastek paralysis" et l'avitaminose B1 expérimentale du rat et du pigeon, entreprises par les plus éminents biochimistes et physiologistes mondiaux, ont apporté une meilleure compréhension pathogénique.

La vitamine B1 joue un rôle dans la conduction nerveuse, dans les réactions de transcétolisation du shunt des pentoses-phosphates et dans la décarboxylation de certains acides alpha-cétoniques de la voie de la glycolyse aérobie. Il existe une corrélation certaine entre la perturbation de ces réactions au niveau du tronc cérébral et l'apparition des signes cliniques, l'activité transcétolasique y semblant cependant plus rapidement et plus fortement touchée. Dès leur normalisation rapide sous l'effet de la vitamine B1, les paralysies oculaires régressent considérablement ; ce qui n'est pas toujours le cas des autres symptômes qui peuvent persister à titre de séquelles.

Ainsi, l'ophtalmoplégie, signe peu fréquent du syndrome de Gayet-Wernicke, nullement indispensable au diagnostic, facilement aggravé par une charge en glucose, mais sensible à l'extrême à la vitamine B1, peut apparaître isolément et venir révéler l'affection.

Cette forme clinique particulière est intéressante, car elle correspond souvent à un stade pré-lésionnel ou à lésions minimales de la maladie, rapidement réversibles sous l'action du seul traitement spécifique : la vitamine B1.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

G. BOUDIN

B I B L I O G R A P H I E

ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P. et FOURNIER F.- Biochimie des manifestations encéphaliques de l'alcoolisme.- Rev. Neurol., Mai 1956, 94, N° 5, 447-479. 479.

ALEXANDER L.- Béribéri et polio-encéphalite hémorragique de Wernicke ; étude expérimentale.- Rev. Neurol. 1939-1940, 72, n° 4, 432.

ALEXANDER L.- Wernicke disease.- Amer. J. Path. 16-1-1940, 61-70.

AUGUSTIN P.- Paralysie du nerf moteur oculaire commun.- Rev. du Praticien, 21-4-1967, Tome XII, N° 12, 1767-1790.

BANGA I., OCHOA S. and PETERS R.A.- Biochem. J. 1939, 33, 1980-1996.

BERTHIER C., BARNAUD J. et BONNERU-COUCHOUD - Intérêt de la vitamine B1 à hautes doses pour le traitement des encéphalopathies alcooliques (A propos de trois observations).- J. Méd. Lyon, 5-5-1957, n° 896, 421-429.

BONHOEFFER K.- Pathologische, anatomische untersuchungen an alkoholdeliranten.- Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, 1899, 5, n° 4, 265-286 et n° 5, 379-387.

BRIN M.- J. Nutr. 78, 179-183 (1962).

- BRIN M., TAI M. and OTASHEVER A.S.- Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. Exp. Biol., 18, 510 (1959).
- BRIN M., VINCENT W. and WATSON J.- Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. Exp. Biol., 21, 468 (1962).
- BRIN M.- Am. J. Clin. Nutr. 12, 107-116 (1963).
- BRIN M.- J. Am. Med. Ass. 187, 762-766 (1964).
- BRIN M.- Defects in pyruvate and pentose metabolism in relationship to transketolase activity in rats and man and to the startle response in thiamine deficient rats.- Ciba Foundation Study Group, n° 28, J. & A. Churchill Ltd., London, 1967.
- BUEDING E., STERN M.H. and WORTIS H.- J. Biol. Chem., 140, 697-703 (1941).
- BUEDING E., WORTIS H. and STERN M.H.- J. Clin. Invest. 21, 85-89 (1942).
- BURI J.F., DUDEA P. et SHILLER E.- Biochimie et métabolismes divers.- Rev. du Prat. 7-3-1965, 274-275.
- CAMPBELL A. and RUSSEL W.R.- Wernicke's encephalopathy, the clinical features and their probably relationship to vit. B. deficiency.- Quart. J. Med. 10, 41-51, 1941.
- CAMPBELL A. and BIGGART J.H.- Wernicke's encephalopathy.- J. Path. and Bact. 48, 1939, 245 et s.-
- CASTETS D.- A propos de quatorze observations d'encéphalopathie alcoolique de type Gayet-Wernicke. Etude clinique et thérapeutique.- Ann. Méd. Psychol., Nov. 1961, 112, n° 4, 651-668.
- CERECEDO L.R., SOODAK M. and EUSEBI A.J.- J. Biol. Chem. 189, 293-299 (1951).

CHAMBON, ROUSSEL et THALABARD - Syndrome de Gayet-Wernicke d'origine éthylique chez un sujet de vingt-deux ans.- Ann. Ocul., Oct. 1960, 119, n° 10, 886.

COLLINS G.H., VICTOR M. and ADAMS R.D.- J. Neuropath. Exp. Neurol., 20, 289-290 (1961).

COOPER J.R. and KALYANPUR S.G.- Pharmacologist, 5-2-1963.

COOPER J.R. and PINCUS J.H.- The role of thiamine in nerve conduction.- Ciba Foundation Study Group n° 28, 1967.

CREMIEUX A., BOUDOURESQUES J., TATOSSIAN A.- Complication neurologique de l'alcoolisme.- Encyclopédie Méd. Chir., Système nerveux, 7-1960, 17.034 C 10.

DANIEL L.J. and NORRIS L.C.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72, 165-169 (1949).

DELAY J., BOUDIN G., BRION S. et BARBIZET J.- Etude anatomo-clinique de huit encéphalopathies alcooliques. (Encéphalopathie de Wernicke et syndromes voisins).- Encéphale, 1958, 47, n° 2, 99-142.

DELAY J., THUILLIER J. et VOLMAT R.- Métabolisme cérébral et vitamines du complexe B.- Semaine des Hôpitaux, 30, 4, 1954, 1488-1494.

DEROT M., MOREL-MAROGER A. et JACOB C.- Trois cas d'avitaminose B1 observés dans un centre de réanimation.- Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Séance du 9 Juin 1967.

DRENICK B.J., JOVEN C.B., SWENSEID M.E.- New-England Journal of Medicine, vol. 274, n° 17, 28 Avril 1966, 937-939.

DREYFUS P.M. and VICTOR M.- Am. J. Clin. Nutr., 9, 414-425 (1961).

DREYFUS P.M. and MONIZ R.- Biochim. Biophys. Acta 65, 181-189 (1962).

DREYFUS P.M.- New-Engl. J. Med. 2-67, 596-598 (1962).

DREYFUS P.M. and HAUSER G.- Biochem. Biophys. Acta 104, 78-84 (1965).

DREYFUS P.M.- J. Neuropath. Exp. Neurol. 24, 119-129.

DREYFUS P.M.- Transketolase activity in the nervous system.- Ciba Foundation Study Group n° 28, 1967.

EIJKMAN C.- Geneesk. Tijdschr. Ned.-Ind., 30, 295-334 (1890).

ELSOM K.D., LUKENS F.D.W., MONTGOMERY E.H. and JONAS L.- J. Clin. Invest. 19, 153-161 (1940).

ENDTZ - Presse médicale, 68, 1960, 1933.

ENKIN M.- Etude anatomo-clinique des encéphalopathies carentielles d'origine éthylique.- Thèse Lyon, 1957, n° 82, 297 pages.

FRIEDMANN T.E. and HAUGEN G.E.- J. Biol. Chem. 147, 415-442 (1943).

FROHMAN C.E. and DAY H.G.- J. Biol. Chem. 160, 93-98 (1949).

FUNK C. and SCHONBORN I. Von - J. Physiol. 48, 328-331 (1914).

GAMPER E.- Zür frage der polioencephalitis haemorrhagica der chronischen alkoholiker,- Deutsches Zeitsch. f. Nerv. 102, 1928, 122-129.

GARDE A., GIRARD P.F., PALLASSE A.- L'encéphalopathie hémorragique de Gayet-Wernicke et la dégénérescence subaiguë du corps calleux de Marchiafava-Bignami.- Rev. Lyon. de Méd. 1952, n°3, 99-108.

- GAYET G.- Affection encéphalique (encéphalite diffuse probable) localisée aux étages supérieurs des pédoncules cérébraux et aux couches optiques, ainsi qu'au plancher du quatrième ventricule et aux parois du troisième ventricule.- Arch. Phys. Norm. et Path., 2, 2me série, 1875, 341-351.
- GIRARD P.- A propos du diagnostic de l'encéphalopathie hémorragique de Gayet-Wernicke.- Rev. d'Oto., Neuro., Ophtalmologie 1952, 24, n° 8, 465-469.
- GIRARD P., MASSON, BRUEL et FOURNET - Paralysie de l'oesophage, d'origine neuro-syphilitique, chez un alcoolique. Encéphalopathie hémorragique de Gayet-Wernicke terminale.- Rev. d'Oto., Neuro., Ophtalmologie, 1952, 24, n° 8, 484-488.
- GIRARD P., DEVIC M. et GARDE A.- L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke des alcooliques.- Rev. Neurol. 1956, 94, n° 5, 493-527.
- GIRARD P., DEVIC M. et GARDE A.- Considérations terminologiques, étiologiques et cliniques concernant l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.- Rev. Neurol., 1953, n° 4, 236-248.
- GRAVILESCU N. and PETERS R.A.- Biochem. J. 25, 2150-2161 (1931).
- GREEN R.G., CARLSON W.E. et EVANS C.A.- Deficiency diseases of foxes produced by feeding fish : B1 avitaminoses. Analogous to Wernicke disease of man.- J. Nutr. 21-3-1941, 243-256.
- GRUNER J.E.- Sur la pathologie des encéphalopathies alcooliques subaiguës et chroniques.- Rev. Neurol. 1956, 94, n° 5, 528-555.
- GUBLER C.J.- J. Biol. Chem. 236, 3112-3120 (1961).

- GUBLER C.J. and JOHNSON L.R.- Enzyme studies in thiamine deficiency.- Ciba Foundation Study, Group n° 28, 1967.
- GURTNER H.P. - Heiv. Physiol. Pharmac. Acta, Suppl. XI, I, 48 (1961).
- HECAEN H. et AJURIAGUERRA J. de - Les encéphalopathies alcooliques subaiguës et chroniques.- XXIme Réunion neurologique internationale, Paris, 5-7 Juin 1956. Rev. Neurol. 94, 5, 528-555 (1956).
- HESS W.E.- Hoppe-Seyler's.- Z. Physiol. Chem. 117, 284-308 (1921).
- HOFFMAN H., ECKERT T. and MOBUS W.- Hoppe-Seyler's.- Z. Physiol. Chem. 335, 156-160 (1964).
- HORECKER B.L. and SMYRNIOTIS P.- J. Am. Chem. Soc. 75, 1009 (1953).
- HUDELO A. and HUDELO T.- Neurologie oculaire.- Encyc. Méd. Chir., Système nerveux, 3-1962, 17016 A 10.
- JOINER C.L., Mc ARDLE B. and THOMPSON R.H.S.- Brain, 73, 431-452 (1950).
- JOLIFFE N., WORTIS H. et FEIN M.D.- Wernicke syndrome.- Arch. Neurol. Psych. 46, 569-597 (1941).
- JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., PLUVINAGE R. et VILLIAUMEY J.- Ophtalmoplégie brutale chez une éthylique (syndrome de Wernicke). Guérison par l'aneurine.- Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 65, n° 32-33, 1419-1422 (1949).
- KANT F.- Die pseudo-encephalitis Wernicke der alkoholiker.- Arch. f. Psych. U. Nerven. 1932-1933, 702-768.
- KINNERSLEY H.W. and PETERS R.A.- Biochem. J. 23, 1126-1136 (1929).

KOEDAM J.C., STEYN PARVE E.P. and VAN RHEENAN D.L.-
Biochem., Biophys. Acta 19, 181-182 (1956).

LAPRESLE J.- Les encéphalopathies carénciaelles des
alcooliques.- La Semaine des Hôpitaux de Pa-
ris, 4 Juin 1958, 34, n° 26.

LEMONNIER A., LEMONNIER F., CHEVREL B., CHARPENTIER
C. et CAROLI J.- Etude du métabolisme du try-
ptophane dans diverses affections hépato-diges-
tives.- Rev. Franç. Etudes cliniques et biolo-
giques XII, 162-169 et 292-297 (1967).

LEREBoullet J., VIDARD L. et GASTEAU - Encéphalopa-
thie de Gayet-Wernicke survenue au décours d'un
delirium tremens. Guérison par la vitamine B1
à doses massives.- B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris,
71, n° 21 et 22, 830-833, 8 Juillet 1955.

LEREBoullet J., PLUVINAGE R., VIDARD L. et AMSTUTZ C.-
Thérapeutique des encéphalopathies alcooliques.
Problèmes médico-sociaux.- Rev. Neurol. 94,
n° 5, 556-584, Mai 1956.

LEREBoullet J. et PLUVINAGE R.- Les encéphalopathies
alcooliques et leurs séquelles.- Rev. du Prat.,
T. 14, n° 27, 3337-3352 (21 Octobre 1964).

LOFLAND H.B., GOODMAN H.O., CLARKSON T.B. and PRIT-
CHARD R.W.- J. Nutr. 79, 188-193 (1963).

LOHMAN K. and SCHUSTER P.- Naturwissenschaften 25,
26, 27 (1937).

LONG C.- In vitro studies of the pyruvate oxydase in
pigeon brain.- Ciba Foundation Study, Group
n° 28, 1967.

MARRIAN G.F. and DRUMMOND J.C.- Biochem. J. 20, 1229-
1255 (1926).

NACHMANSON D. and STEINBACH J.- J. Neurophysiol. 5,
109-120 (1942).

OTT W.H., DICKINSON A.M. and VAN IDERSTINE A.- Poult. Sci. 39, 1280-1281 (1960).

PALLASSE A.- L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Avitaminose B cérébrale.- Thèse Lyon (1952).

PETERS R.A. and SINCLAIR H.M.- Biochem. J. 27, 1677-1686 (1933).

PETERS R.A. and THOMPSON R.H.S.- Biochem. J. 28, 916-925 (1934).

PETERS R.A.- Lancet, I, 1161-1165 (1936).

PETERS R.A.- Biochem. J. 32, 2031-2036 (1938).

PETERS R.A.- The biochemical lesion in thiamine deficiency.- Ciba Foundation Study Group n° 28, 1967.

PHILLIPS G.B., VICTOR M., ADAMS R.D. et DAVIDSON C.S.- A study of the nutritional defect in Wernicke's syndrom.- J. of Clin. Investigation 31, n° 10, 859-871 (1952).

PLATT B.S. and LU G.D.- Proc. Physiol. Sect. Third. Gen. Conf. - Chinese Med. Association, Canton (1935).

PLATT B.S. and LU G.D.- Q. J. L. Med. 5, 355-373 (1936).

PLATT B.S.- Thiamine deficiency in human beriberi and in Wernicke's encephalopathy.- Ciba Foundation Study, Group n° 28, 1967.

POMME B. et PLANCHE R.- Polio-encéphalites supérieures.- Encycl. Méd. Chir. Syst.nerv., 7-1959, 17063 A 10.

RACKER E., DE LA HABA G. and LEDER I.G.- J. Am. Chem. Soc. 75, 1010 (1953).

REED L.J.- Macromolecular organisation of pyruvate and alpha-oxyglutarate dehydrogenase complexes.

ROPERT R.- Les encéphalopathies carentielles des alcooliques.- J. Méd. Chir. Prat. 129-261 (Fév. 1958).

ROUGIER J., GIROD M. et MARIN E.- Paralysies oculaires et intoxications.- E.M.C., Ophtalmologie, fasc. 21500 Alo., p. 13 b (11-1968).

SCHELLENBERGER A., RODEL W. and RODEL M.- Hoppe-seyler's.- Z. Physiol. Chem. 339, 122-134 (1964).

SCHWOB R.A., GRUNER J., FOUCQUIER E., HARL J.M., FRANCON J. et GUERRE J.- Sur trois cas de syndrome confusionnel avec contracture chez des éthyliques. Le problème des encéphalopathies carentielles.- Rev. Neurol. 88, 174-190 (1953).

SJOTRAND F.- Nature, Lond., 157, 698 (1946).

SPILLANE J.D.- Nutritional disorders of the nervous system.- Edimburgh es Livingstone (1947).

STEYN-PARVE E.P.- The mode of action of some thiamine analogues with antivitamin activity.- Ciba Foundation Study, Group n° 28, 1967.

THOMPSON R.H.S.- Biochem J. 28, 909-915 (1934).

THOMPSON R.H.S. and JOHNSON R.E.- Blood pyruvate in vit. B1 deficiency.- Biochem. J. 29, 694-700 (1935).

THOMPSON R.H.S.- The value of pyruvate determination in the diagnostic of thiamine deficiency.- Ciba Foundation Study, Group n° 28, 1967.

TRILLAT, RICHTER et MIGNEN - Encéphalopathie subaiguë survenue au cours d'un traitement au disulfiram. Maladie de Gayet-Wernicke. Essai d'in-

interprétation clinique et pathogénique.- Ann. Méd. Psychol. I, n° 2347-2351 (Fév. 1958).

VICTOR, ALTSCHULE, HOLLIDAY, GONIZ et COUTY - Le métabolisme des hydrates de carbone dans l'encéphalopathie de Wernicke associées à l'alcoolisme.- Arch. of Int. Med. 99, n° 128 (Janv. 1957).

VON MURALT A.- Ann. N.-Y. Acad. Sci. 98, 499-507 (1962).

WARDENER H.E. de et LENNOX B.- Cerebral beriberi Wernicke's encephalopathy). Review of 52 cases in Singapour prisoners of war hospital.- Lancet I, 1947, 11-17.

WERNICKE K.- Die acute haemorrhagische polioencephalitis superior.- Lehrbuch der geirnkrankheiten. Bd. II, pp. 299 et suivantes.

WILLIAMS R.D., MASON H.L., POWER M.H. and WILDER R.M.- Arch. Int. Med. 71, 38-53 (1943).

WOLFE S.J., BRIN M. and DAVIDSON C.S.- J. Clin. Invest. 37, 1476-1484 (1958).

WORTIS H., BUEDING E., STEIN M.H. and JOLIFFE W.- Pyruvic acid studies in the Wernicke syndrom.- Arch. Neurol. and Psych. 47, 215-222 (1942).

ZIMMERMAN H.M.- Pathology of vit. B group deficiencies in the role of nutritional disorders.- N. and M. diseases.- Res. Pub. ARND 1943, vol. 22, chap. 6, 51-79.

